Report of the Expert Advisory Committee on Abortion Access

Health and Welfare Canada
Santé et Bien-être social Canada

Canada

REPORT
OF THE EXPERT ADVISORY COMMITTEE
ON AMINO ACIDS

DECEMBER 1989

Health and Welfare Canada
August 1990

DD-90-10

91-01521/

This report was sponsored by the Drugs Directorate, Health Protection Branch, Department of National Health and Welfare. The views and recommendations contained herein are those of the author(s) and do not necessarily constitute endorsement by the Department.

© Minister of Supply and Services Canada

1990

Catalogue No. H42-2/40-1990

ISBN 0-662-57742-6

MEMBERS

Dr. G. Harvey Anderson, Chairman
Dr. John Brosnan
Dr. John Hoffer
Dr. Janice Johnston
Dr. Lawrence Leiter
Dr. G.S. Pandey
Dr. Noor Sayem

Dr. Dorothy Horwood, Executive Secretary

CONSULTANTS

Dr. R.A. Armstrong, Health Protection Branch
Dr. M.C. Cheney, Health Protection Branch
Dr. B. Huston, Health Protection Branch
Ms. Nora Lee, Health Protection Branch
Dr. G. Sarwar, Health Protection Branch

INVITED SPEAKERS

Dr. David Rowland, Canadian Nutrition Institute
Dr. Simon Young, McGill University

TABLE OF CONTENTS

Page

Foreword viii

1. INTRODUCTION 1

1.1 Review of Issues to Be Resolved 1

1.2 Committee Members and Meetings 1

1.3 Regulatory Aspects 1

1.3.1 General Considerations 1
1.3.2 Amino Acids as Drugs 2
1.3.3 Emergency Drug Release Program 2
1.3.4 Amino Acids Added to Foods 3
1.3.4.1 Foods for Special Dietary Use 3
1.3.4.2 Infant Formulas 3
1.3.4.3 Simulated Meat and Poultry Products, and Meat and Poultry Product Extenders 3
1.3.4.4 Amino Acid Mixtures 3
1.3.5 Amino Acids as Food Additives 3

1.4 The Terms of Reference 4

1.5 Literature Searches 4

2. REVIEW OF REPLIES TO INFORMATION LETTER NO. 710 5

2.1 L'Ordre des chimistes du Québec 5

2.2 The Association of Concerned Citizens for Preventive Medicine 5

2.3 Thorne Research Canada 6

2.4 The National Institute of Nutrition 6

2.5 Dr. D. Rowland, Canadian Institute of Nutrition 6

2.6 Dr. Simon Young, Associate Professor, McGill University 7

3. SUMMARY OF RECOMMENDATIONS 9

3.1 Metabolic Considerations 9

3.2 Nutritional Considerations 9

3.3 Safety Concerns 9

3.4 Therapeutic Considerations 10

... continued

TABLE OF CONTENTS (cont'd)

Page

4. SUMMARIES OF COMMITTEE REPORTS ON AMINO ACIDS LISTED IN INFORMATION LETTER NO. 685 11

4.1 Arginine and Ornithine 11
4.2 Lysine 12
4.3 Methionine 13
4.4 Phenylalanine and Tyrosine 14
4.5 Tryptophan 16
4.6 Carnitine 17
4.7 Other Considerations 17
4.8 Conclusions 18
Summary Table A: Effects of Amino Acids in Humans After Oral Administration 20
References Cited in Summary Table A 22

5. SUMMARY REPORTS ON OTHER AMINO ACIDS 29

5.1 Aspartic Acid and Asparagine 29
5.2 Branched-Chain Amino Acids 29
5.3 Citrulline 30
5.4 Cysteine and Cystine 31
5.5 Glutamic Acid 31
5.6 Glutamine 32
5.7 Histidine 33
5.8 Proline and Hydroxyproline 33
5.9 Serine 34
5.10 Taurine 35
5.11 Threonine 35
Summary Table B: Effects of Amino Acids in Humans After Oral Administration 38
References Cited in Summary Table B 42

... continued

TABLE OF CONTENTS (cont'd)

Page

6. DIPEPTIDES AND COMBINATIONS OF AMINO ACIDS 46

6.1 Intestinal Transport 46

6.2 Peptide Uses in Nutrition 46

6.3 Dipeptides as Food Additives 47

6.3.1 Aspartame 47
6.3.2 Salt Substitute 48

6.4 Dipeptides, Complexes, and Unusual Combinations of Amino Acids Used as Drugs 48

6.4.1 Arginine Pyroglutamate (Adjuvant) 48
6.4.2 Arginine Pyroglutamate Plus Lysine 48
6.4.3 Arginine Aspartate (Sargenor) 48
6.4.4 Arginine-Lysine Pyrrolidon Carboxylate (Lisargin) 49
6.4.5 N-acetyl-aspartyl Glutamic Acid (NAAGA) 49
6.4.6 Amino Acids Plus Salts of Aspartic Acid 49
6.4.7 Carnitine Plus Branched-Chain Amino Acids 49
6.4.8 Sustained Release Amino Acid Formulas 49
References Cited in Section 6 50

Appendix A — Names and Affiliations of Members of the Expert Advisory Committee 51

FOREWORD

Since the completion of this report, the use of L-tryptophan supplements has been linked in the United States with a rare blood disease known as Eosinophilia-Myalgia Syndrome (EMS). By mid-June 1990, over 1 500 cases of EMS had been reported to the United States Centers for Disease Control, with 24 associated deaths. Sales had been curtailed in the U.S., and an expanded recall had been issued.

In Canada, only 11 cases of EMS have been confirmed. All but one of the victims had obtained the supply of L-tryptophan from U.S. sources. In Canada, L-tryptophan as a single ingredient is available only by prescription, and the one product approved for sale has not been associated with EMS to date.

EMS is characterized by intense muscle pain and weakness, mouth ulcers, elevated blood levels of eosinophils (a type of white blood cell), together with increased urine levels of eosinophil-derived neurotoxins and increased activity of serum liver function enzymes. At first it was suspected that EMS may have been caused by a contaminant. Intensive laboratory investigations have failed to identify one. It has also been suggested that EMS may be caused by an abnormal accumulation of metabolites of tryptophan. The patients that develop toxic reactions to tryptophan may possibly have inborn errors in tryptophan metabolism, not recognized during normal dietary intake of tryptophan. Although the association between EMS and oral ingestion of L-tryptophan was first recognized in New Mexico in October 1989, it has been suggested that similar cases may have occurred for several years, but that the association with L-tryptophan went unrecognized.

1. INTRODUCTION

1.1 Review of Issues to Be Resolved

As indicated in Information Letter No. 710 of May 20, 1986, the Health Protection Branch (HPB) considered that available scientific information was inadequate to establish a consensus on the non-pharmacological effect levels or safe levels for consumption of individual amino acids above those contained in a typical Canadian diet of mixed proteins. The Branch became aware of extensive promotion of individual amino acids for uses that came within the definition of a drug in the *Food and Drugs Act*. The extensive data base concerning the toxicity of single amino acids in experimental animals gave reason for concern over their unregulated use in humans.

As an initial step, seven amino acids (arginine, ornithine, lysine, methionine, phenylalanine, tryptophan, tyrosine) and carnitine, all associated with potential therapeutic actions, were given new-drug status. Submissions were invited to support the safe and effective use of these substances in the manner proposed; however, no submissions containing data to support any of these claims for any particular product were received.

1.2 Committee Members and Meetings

Accordingly, HPB established an Expert Advisory Committee to review available information and to provide advice on the subject. The seven members of the committee were nominated by various organizations across Canada. Their names and affiliations are listed in Appendix A. Three two-day meetings have been held: one each in June 1987, January 1988, and May 1988.

1.3 Regulatory Aspects

1.3.1 General Considerations

All substances sold for the purpose of ingestion by humans are regulated either as foods or as drugs, under the *Food and Drugs Act* and *Regulations*. Regulations concerning purity, potency, and good manufacturing practices apply to both, as do

various sections and guidelines concerning the limits on levels of impurities allowed. A food can carry no false advertising or drug claim. The intended use for a drug must be specified, together with directions for use, information concerning safety and efficacy, and pharmacopoeial specifications.

Some substances can be sold both as foods and as drugs. For example, vitamins, minerals, and oils containing essential fatty acids are present in foods, but when they are isolated, encapsulated, and sold as nutritional supplements with a recommended dosage, they are considered to be drugs. The claims allowed for essential nutrients are limited to a few statements, such as: "A factor in the maintenance of good health."

1.3.2 Amino Acids as Drugs

A full range of purified single amino acids were produced in large amounts beginning in the seventies and took the place of protein hydrolysates, as sources of amino acids, in parenteral nutrient solutions. These solutions supply a spectrum of essential and nonessential amino acids, in roughly the proportions present in food proteins.

A few single amino acids, such as tryptophan and phenylalanine, were considered to be investigational new drugs for specific oral uses. Thus there were precedents for giving individual amino acids new-drug status. In 1986, a Notice of Compliance was granted by the Bureau of Human Prescription Drugs for tryptophan to be used as an adjunct in the treatment of affective disorders. Methionine has been included in some vitamin/mineral and digestive aid products as a "lipotropic factor."

1.3.3 Emergency Drug Release Program

At the request of a physician, the release of any amino acid from the manufacturer can be authorized by the HPB for use in recognized treatment of a specific patient. The single amino acids most often requested by physicians are L-tryptophan, as a bedtime sleep aid, and L-lysine, for symptomatic treatment of herpes simplex infection.

1.3.4 Amino Acids Added to Foods

According to the *Food and Drug Regulations*, Parts B and D, amino acids may be added to the following foods—usually for the purpose of improving the protein rating, which is a measure of the quality and quantity of protein in the food.

1.3.4.1 Foods for Special Dietary Use

Formulated liquid diets and products modified with respect to protein, intended to meet the nutritional requirements of patients with specialized needs, may have amino acids added to them. These products may not be advertised to the general public.

1.3.4.2 Infant Formulas

Amino acids normally present in food proteins may be added to infant formulas to improve the quality of the protein to be closer to that of casein, at levels not exceeding the minimum required for that purpose. The protein may be provided in the form of isolated amino acids, protein hydrolysates, or a mixture of these. Non-protein amino acids may be added at levels normally found in human milk.

1.3.4.3 Simulated Meat and Poultry Products, and Meat and Poultry Product Extenders

The vegetable proteins used in these products may be improved by the addition of limiting amino acids in order to meet the minimum protein rating required for these products.

1.3.4.4 Amino Acid Mixtures

Amino acid mixtures sold as protein or amino acid supplements, which have a minimum protein rating of 20, may be made up of mixtures of isolated amino acids.

1.3.5 Amino Acids as Food Additives

Amino acids have the following legitimate uses as food additives:

- L-cysteine as a dough conditioner,
- L-leucine as a lubricant in aspartame tablets (3% by weight),
- glycine as a sequestering agent in mono and diglycerides.

1.4 The Terms of Reference

As stated in Information Letter No. 710, the Committee was formed to review available information and to provide advice with respect to:

a) the metabolic effects of the consumption of supplements of amino acids, singly or in combination.

b) the safety concerns associated with the use of amino acids, singly or in combination.

c) the level up to which the various single amino acids listed in Information Letter No. 685 may be consumed without causing pharmacological effects or toxicological concerns, particularly if consumed over a prolonged period of time.

In clarifying its terms of reference, the Committee agreed to describe the amino acids or combinations of amino acids with respect to their metabolism and their nutritional, pharmacological, and toxicological properties. Accordingly, the Committee determined to confine its recommendations to the safety and efficacy of the use of single amino acids, leaving the determination of the appropriate regulatory status in each case as the responsibility of the HPB.

1.5 Literature Searches

The Chairman decided that obtaining needed, additional scientific medical reports from the literature should be the responsibility of each committee member who had access to this material because of expertise in the field; however, extra costs incurred for on-line computer searches were paid by the HPB.

2. REVIEW OF REPLIES TO INFORMATION LETTER NO. 710

The Committee reviewed written representations from individuals, as well as from persons representing organizations. The opinions expressed are summarized below.

2.1 L'Ordre des chimistes du Québec

This organization has been concerned for several years about the sale of amino acids based on claims that are difficult to evaluate and that mislead the consumer into buying expensive products. Fears were expressed that this practice can lead to accidental overdosage. The public needs to be informed. One method could involve proper warnings and cautionary statements on the labels of amino acid–containing products. Populations at risk include those with phenylketonuria, those with malabsorption syndromes, and malnourished adults and children. Amino acids may be considered as "natural" but can have dangerous metabolic effects and should be classed as drugs.

2.2 The Association of Concerned Citizens for Preventive Medicine

The propriety of restrictions placed upon availability of free-form amino acids (FAAs) is questioned. The designation of FAAs as "drugs" or "new drugs" is protested. Attention is drawn to the activities of the Health Protection Branch (HPB) in connection with these substances. A range of FAAs is described, and their effects on the human body in health, disease, or injury described in detail, in accordance with information available at the time of writing (1986). The fact that an amino acid (for example, L-arginine) is synthesized by the body may cause it to be considered "non-essential" in dietary form, but the rate of synthesis is crucial. Numerous examples are cited of occasions when the body requires extra quantities of specific amino acids in special circumstances, best supplied by FAAs. As there is no guarantee of biological availability, an "adequate" protein intake does not guarantee an adequate amino acid supply in cases when (*a*) digestion and absorption are less than optimum, or (*b*) in cases of disease or trauma. The constitutional imperative of preserving freedom of choice for consumer and prescriber is emphasized.

2.3 Thorne Research Canada

Many beneficial effects of amino acids were described, with no toxicological concern if they are used in realistic or prescribed doses. The belief that the use of amino acids should be restricted to duly qualified and licensed professionals was expressed. References included, sections from a biochemistry text by V. Rodwell; a paper concerning tryptophan administration to infants as a sleep aid by Yogman & Zeisel, which appeared in the *New England Journal of Medicine* (1983); and assorted papers by members of an allergy research group.

2.4 The National Institute of Nutrition

It was pointed out that the recommended daily protein intake for Canadians more than adequately covers amino acid requirements and that most Canadians consume protein at levels well above the recommended nutrient intakes for Canadians. It appears inappropriate and potentially harmful to allow commercial enterprises to promote amino acid supplements as necessary to meet daily amino acid requirements. In cases where protein intake is inadequate, the logical and safe strategy is to increase the dietary intake of protein, not to use amino acid supplements. Disease states that require therapy with amino acid preparations must be carefully managed by a physician. The public should be discouraged from self-medication with amino acid supplements. The HPB publication *Nutrition Recommendations* (1990) contains a well-documented chapter on protein requirements.

* * *

Other points of view were presented or reinforced by the following invited speakers.

2.5 Dr. D. Rowland, Canadian Institute of Nutrition

Dr. Rowland stated that amino acids are not drugs and that "claims do not a drug make." He suggested that amino acid products should be returned to the marketplace and that health claims for amino acids should be permitted until demonstrated to be false. He stated that it is untrue that deficiencies of individual amino acids are rare. He suggested that the needs of individuals differ due to biochemical individuality.

The belief was expressed that amino acid supplements act only where there is a metabolic requirement for them. For example, a specific precursor amino acid may be necessary if there is anxiety caused by the lack of a neurotransmitter. Dr. Rowland stated that nutrients are natural to the body and do not share the characteristics of drugs. If isolated amino acids are drugs, then isolated carbohydrates, such as sugar, must also be drugs. Because the number of controlled studies conducted with amino acids is limited and the scientific method has limitations, it was suggested that empirical data, epidemiological data, published LD_{50} values, and anecdotal testimony all be taken into consideration. If amino acids do not pose a risk, then there is no reason to deprive consumers of their use. The consumer is capable of judging whether his or her supply of energy increases after consuming amino acids. Freedom of choice was advocated in a self-regulating market place.

The arguments in favour of allowing the consumer free access to products containing single amino acids were summed up as follows:

a) Amino acids are similar to vitamins and hence are nontoxic.

b) There are more hazardous substances available, such as cigarettes and alcohol.

c) The consumer should be helped to make informed choices.

d) If no benefit is derived from a product, the consumer will not buy it again.

2.6 Dr. Simon Young, Associate Professor, McGill University

The text of Dr. Young's presentation included 21 references to the scientific and medical literature. He described data that showed that amino acids can have fundamentally different effects when they are given singly than when they are ingested as components of a balanced diet. Pharmacological actions of D-isomers, alterations in neurotransmitter synthesis, and behavioural changes in animals were described. Differences in plasma and brain levels of amino acids ingested in foods or singly were shown to depend on the concurrent plasma levels of large neutral amino acids, as well as the amount of carbohydrate in the diet and hence changes in plasma insulin levels.

It was noted that tryptophan has been used as a drug in treatment of affective disorders, pain, and aggression, and as a hypnotic. Although the incidence of reported adverse reactions has been low, Dr. Young warned that certain groups could be at risk from large doses of amino acids, including those on monoamine oxidase inhibitors, those with irritation of the bladder, those with diabetes, and pregnant women. Relatively small doses of phenylalanine (1 g/d) may result in plasma levels that are unacceptable in pregnant women. He pointed out that proven indications for single amino acids are rare and that, in the absence of established benefits, even minimal risks lead to an unacceptable risk-benefit ratio.

3. SUMMARY OF RECOMMENDATIONS

3.1 Metabolic Considerations

Taking single amino acids on an empty stomach can cause plasma levels of many amino acids to increase. However, repeated administration of most amino acids in excess can stimulate the enzyme systems of the catabolic pathways to adapt to the increased dose by forming less toxic amino acids and metabolites and by making unpredictable the physiological effects of ingestion of the single amino acid. Thus, it was agreed that the best way to obtain essential amino acid requirements is in the form of protein. When amino acids are taken as food protein their absorption is slowed and a homeostatic balance is maintained.

3.2 Nutritional Considerations

It was demonstrated that the average daily intake of amino acids by an adult consuming a typical Canadian diet far exceeds the daily requirement for each essential amino acid. There was no evidence whatsoever that the average healthy Canadian is deficient in protein or requires dietary supplementation with single amino acids. If a protein deficiency were to occur, it was agreed that the best way to overcome the deficiency would be to ingest protein from dietary sources. Foods containing protein supply all of the amino acids in proportions necessary for protein synthesis to proceed normally.

It was noted that the daily requirements of essential amino acids have been defined in the past on the basis of nitrogen balance studies. There is some evidence that the levels established for adults may be low; however, it was noted that even if the recommended intake for each amino acid were to be doubled, the amount and quality of protein present in the Canadian diet would still provide more than adequate amounts of amino acids.

3.3 Safety Concerns

The toxicity of single amino acids in experimental animal studies has provided reason for apprehension concerning their use in humans, although there is little evidence that the same effects occur in humans. The information from published reports collected in Summary Tables A and B demonstrates the nonessential (dis-

pensable) amino acids to be less toxic than the essential (indispensable) amino acids. However, there are few studies in which free amino acids were administered in large amounts (equivalent to toxic doses in animals) to humans in a controlled situation for prolonged periods. The available studies suggest that, due to metabolic adaptations, most amino acids are safe when ingested by normal, healthy individuals, with the possible exception of tryptophan. Hence, it is likely that an additional intake of each amino acid, equal to the average daily intake in the typical Canadian diet, would be considered to be a safe level of intake for single amino acids (with the possible exception of tryptophan), if added to the daily diet and consumed throughout the day.

On the other hand, there is no evidence that a long-term supplement in this amount would be safe, and it was emphasized that single amino acids should not be taken by pregnant women, young children, those with impaired renal function (such as the elderly), diabetics, those with liver disorders, or those with inborn errors of metabolism, except on the advice of a physician.

3.4 Therapeutic Considerations

The metabolic considerations outlined above have provided reason to question the effectiveness of amino acids as therapeutic agents. Implicit in the "precursor theory" is the assumption that increasing the plasma and tissue levels of amino acids that act as precursors to biogenic amines and hormones will stimulate the synthetic pathways to increase concentrations of these potent compounds, resulting in pharmacological actions and desired beneficial effects. Although this may hold true in the short term, it now appears that administration of single amino acids stimulates the catabolic enzyme systems, thus weakening or preventing the desired pharmacological action when the dose is repeated over a period of time. This consideration may render certain amino acids useless as therapeutic agents.

Nevertheless, it was recognized that therapeutic effects of several amino acids have been observed (see Summary Tables A and B). For example, there is a great deal of evidence showing that tryptophan (1 g) administered at bedtime has a hypnotic effect. On the other hand, evidence to support the use of lysine in prevention and treatment of herpes simplex infection is controversial and anecdotal. Therefore, it was recommended that controlled clinical trials be conducted in order to generate data that will prove or disprove many of the claims made for single amino acids. Unless substantiating data are provided, therapeutic claims should not be associated with single amino acids, nor should the use of single amino acids be encouraged for self-medication purposes.

4. SUMMARIES OF COMMITTEE REPORTS ON AMINO ACIDS LISTED IN INFORMATION LETTER NO. 685

The individual reports of committee members address specific nutritional, pharmacological, and toxicological effects and therapeutic uses in humans of each amino acid. The information for the following amino acids and for carnitine has been collected in Table A. A synopsis of the metabolic characteristics of each amino acid, in animals and in humans, is included below. A copy of the complete text of each presentation can be obtained on request.

4.1 Arginine and Ornithine (Dr. J. Brosnan)

These two amino acids are metabolically related as intermediates in the urea cycle, which is responsible for the removal of ammonia arising from amino acid catabolism. They differ in function: arginine is used in protein synthesis, whereas ornithine is not present in proteins, dietary or otherwise, and is not a required nutrient.

Arginine is synthesized endogenously and is not ordinarily required for maintenance of nitrogen balance in humans, except for those with defects of the urea cycle arising from inborn errors or perhaps disease (e.g., renal disease). Arginine is necessary for creatine synthesis in humans. It plays a role in stimulating the immune response by enhancing peripheral lymphocyte production and white blood cell levels.

Arginine and ornithine function as precursors of polyamines (putrescine, spermidine, spermine) that play important roles in growth, differentiation, and metabolism.

Arginine is synthesized in the kidney from citrulline. Species whose intestines have very limited capacities to synthesize citrulline—such as the cat and the ferret—are markedly dependent on exogenous arginine to prevent hyperammonemia. The major disposal route for excess arginine is conversion to ornithine and catabolism of ornithine via ornithine-α-aminotransferase, which permits transformation to proline and glutamate. A deficiency of this enzyme results in accumulation of blood ornithine and a retinal disorder known as gyrate atrophy that leads to blindness. Arginine is a powerful secretagogue for a variety of hormones, including growth hormone (GH), prolactin, insulin, and glucagon. Thus, arginine (0.5 g/kg) is used to test for pituitary function.

Ornithine administered intravenously also stimulates GH release but is not a secretagogue for insulin. The effect of bolus doses of arginine and ornithine on GH release has led to their promotion as slimming agents and muscle builders. The rationale assumes that promoting the release of GH causes fat cells to be burned and muscles to be built. There are no long-term studies to support the contention.

Based on observations after intravenous administration of arginine, those with impaired renal function are considered to be at risk of arginine toxicity. Arginine causes hyperkalemia, as do all cationic amino acids. Diabetics are also considered to be at risk because of arginine's effect on serum potassium. In the weight-loss program described in *Life Extension* (1986), the authors recommended taking a glucose tolerance test before embarking on arginine supplementation. Altered glucose tolerance puts pregnant women at risk; in fact, a teratogenic effect was observed in pregnant rats administered arginine HCl (15 mg/kg i.p.) from days 1 to 6 of gestation. Hind limb malformations were observed in 43 percent of fetuses.

4.2 Lysine

(Dr. J. Hoffer)

Lysine is an essential dibasic amino acid. It is the only amino acid that cannot be reaminated. The greatest tissue uptake of lysine is for the purpose of protein biosynthesis; lysine is also a precursor of carnitine. The average daily intake of lysine from dietary sources has been estimated to exceed the actual requirement eightfold. Patients receiving total parenteral nutrition are frequently administered 6–7 g of lysine per day as the free amino acid.

Lysine hydrochloride—administered at high doses (25 g/d) for 5 to 10 days—has been used in the past as a palatable oral acidifying agent with few reported side effects. Nevertheless, each gram of lysine HCl produces 5 mEq of chloride ion. A drop in blood pH and increase in gastric acidity (due to the HCl, not to the lysine) has been noted in clinical reports.

Increasing the lysine content to 5.5 times the usual requirement in a low-protein diet has produced toxic effects in the rat and chick. Lysine (3 g/kg) has been reported to produce serious kidney damage in the rat, but infusion of lysine (0.5 g/kg over a period of four minutes) caused no apparent renal damage in humans.

A small number of patients with inborn errors of lysine metabolism have been identified: in one group, there is concurrent elevation of blood ammonia; in the other group, blood ammonia remains normal. Lysine is known to be a potent inhibitor of

the urea-cycle enzyme arginase. Arginase inhibition can account for hyperammonemia and hepatic coma observed in patients with periodic hyperlysinemia and hyperammonemia, but persistent hyperlysinemia, as typically described in mentally retarded adults or children, appears to result from a different metabolic defect.

4.3 Methionine

(Dr. J. Hoffer and Dr. J. Brosnan)

Methionine is an essential sulphur-containing amino acid, readily converted to cysteine. It is used in protein synthesis. Its other important function is in intermediary metabolism, in which the terminal methyl group, after activation to S-adenosylmethionine (SAM), serves as a methyl donor. The demethylated molecule, S-adenosyl homocysteine, is converted to homocysteine, which can be remethylated or metabolized further to cysteine.

Methionine is classed as a glucogenic amino acid; however, metabolism of its sulphur atom produces sulphuric acid. For each molecule of methionine oxidized, one molecule of sulphuric acid is produced and must be eliminated. Normally elimination occurs by renal excretion, as the ammonium salt.

In animal studies, methionine has been shown to be the most toxic amino acid, whether expressed on the basis of percent of diet or as increase over requirement. Excess methionine (1%) for only 14 days produced adverse alterations in lipid metabolism. The precise mechanism of action for the toxic effects has not been demonstrated, although it may be related to the production of methyl sulfhydrate, a general enzyme inhibitor at low concentrations.

Long-term administration to the rat, at 1–2 g/100 g food, produced a decrease in HDL-cholesterol, an increase in LDL-cholesterol, enlarged spleen, and degenerative changes in the aorta, characteristic of advanced atherosclerosis. These changes were not observed in the adult monkey fed DL-methionine (200 mg/kg/d) for two years, but they do resemble the vascular disease that accompanies homocystinuria in humans, supporting the hypothesis that homocysteine is a vascular toxin.

Methionine (5 g/d) for periods of weeks has been innocuous in human studies; however, a number of clearly identified clinical situations in which methionine toxicity has been apparent are listed in Summary Table A.

4.4 Phenylalanine and Tyrosine (Dr. N. Sayem and Dr. J. Johnston)

Absorption of amino acids from the gastrointestinal tract is an energy-dependent process by carriers with some specificity for neutral, dibasic, dicarboxylic amino acids, imino acids, and glycine. Thus, phenylalanine and tyrosine compete with the other neutral amino acids for absorption. In the liver, phenylalanine is converted to tyrosine by phenylalanine hydroxylase. The ratio of tyrosine to other neutral amino acids is influenced by the dietary protein-carbohydrate ratio and by the amount of food ingested. The fate of amino acids that enter the portal vein is regulated by the liver: after a large protein meal, approximately 50 percent are converted to urea, 14 percent are retained by the liver, 6 percent contribute to plasma protein synthesis, and 23 percent enter the general circulation as free amino acids. In addition to being used for protein synthesis, both phenylalanine and tyrosine are circulated to various sites for catecholamine synthesis: to the adrenal medulla for epinephrine and norepinephrine synthesis, to the brain and peripheral dopaminergic neurons for dopamine synthesis, and to chromaffin cells throughout the body. Tyrosine is also taken up by the thyroid gland, where it is iodinated to thyroxine. Tyrosine is also the precursor of the pigment melanin, synthesized in skin and brain.

Before synthesis of norepinephrine can occur in central noradrenergic neurons, circulating tyrosine and phenylalanine must cross the blood-brain barrier that is presumed to be the brain capillary endothelial cells. There may be one common transport system for the three aromatic amino acids. Tyrosine uptake into synaptosomes appears to be a two-carrier system, one carrier being a high-affinity energy-dependent carrier, for which there is strong competition from other large neutral amino acids.

Although tyrosine (200 mg/kg i.p.) has been shown to increase brain levels of tyramine and octopamine in the rat, the evidence that tyrosine influences brain catecholamine synthesis is inconsistent. In humans there is only indirect evidence that tyrosine administration can influence brain catecholamine synthesis. Norepinephrine turnover is measured by urinary concentrations of 3-methoxy-4 hydroxy phenyethylglycol (MHPG) and other metabolites. Oral ingestion of tyrosine (7.5 g/d) was shown to double the plasma tyrosine level by day 1. As a single dose, tyrosine transiently increased norepinephrine, epinephrine, and dopamine. When tyrosine was given for two days, MHPG in plasma and urine was increased in normal women after three days. A decrease in plasma norepinephrine was observed in normal men. Although tyrosine supplements cause increased plasma and urinary MHPG in the normal woman, these increases could result from peripheral, instead of central,

norepinephrine metabolism. The inconsistent results suggest that plasma norepinephrine response to tyrosine supplements may be influenced by the accompanying diet and by the duration of supplementation.

The effects of consuming extra phenylalanine as a component of aspartame have been the subject of many investigations. Phenylalanine up to 10 g, single bolus, has not caused any behavioral or physiological responses in normal subjects. Excessive phenylalanine intake is particularly relevant for the proportion of the population (1/70) that carries the gene for low hepatic phenylalanine hydroxylase activity (heterozygous phenylketonurics). Neuropsychological problems have been reported when blood phenylalanine levels reach 10 mg/kg in patients with phenylketonuria (PKU).

Phenylalanine is the precursor of phenylethylamine, as well as of tyrosine and catecholamines. For this reason, it has been tested as an antidepressant agent. D-Phenylalanine has been shown to inhibit the degradation of met-enkephalin and to have an analgesic action in animals at high doses. D-Phenylalanine is absorbed rapidly after oral ingestion by humans and shows some promise in treatment of pain. Synergistic effects of tyrosine and phenylalanine have been observed.

Tyrosine and phenylalanine, at 5% to 8% of the diet, have been shown to cause severe signs of toxicity in animal models. Tyrosine toxicity is characterized by depressed food intake and growth rate, and pathological lesions (eye and paw). Atrophy of testes and accessory sex organs, spermatogenic arrest, and depletion of cortical cells in the adrenal gland have also been observed. A toxic metabolite—such as arene oxide—may be responsible. A high-protein diet and ascorbic acid have been shown to provide protection against tyrosine toxicity. In humans and primates, signs of tyrosine toxicity are much less apparent than in small animals. The genetically transmitted disease tyrosinemia is considered to be the model of tyrosine toxicity in humans. It is characterized by corneal lesions, photophobia, skin lesions, and mental retardation.

High doses of phenylalanine (3 g/kg) administered to young monkeys for the first year of life caused irreversible learning impairment, delayed response, and lower food intake and body weight.

4.5 Tryptophan (Dr. L. Leiter)

Tryptophan is the least abundant of dietary amino acids, but is the most widely studied of all. Tryptophan is an essential amino acid for protein synthesis and also serves as a precursor for the synthesis of important small molecules, including serotonin and niacin. Its end metabolic fate is oxidation. The rate-limiting step in this pathway is tryptophan oxygenase, which is controlled by hormones, products of tryptophan oxidation, heme availability, and by tryptophan itself. The fact that tryptophan causes an increase in tryptophan oxygenase activity may limit the increase in plasma tryptophan seen after ingestion of tryptophan supplements.

Tryptophan is oxidized through acetyl CoA to carbon dioxide and water and, under some circumstances, to the coenzyme niacin adenine dinucleotide. Roughly one percent of dietary tryptophan is metabolized through the 5-hydroxyindole pathway to form serotonin, which has many physiologic roles. The transport of tryptophan across the blood-brain barrier is dependent on its availability relative to the other neutral amino acids (NAA). Thus, factors that lead to an increase in the tryptophan-NAA ratio, such as a high-carbohydrate meal, have been shown to increase brain serotonin levels, while those that decrease the ratio, such as a high-protein meal, decrease brain serotonin concentration.

An increase in brain serotonin level is considered to be beneficial in treating psychiatric disorders. Based on this hypothesis, tryptophan has been tested as a therapeutic agent in many clinical situations. Results are variable, but administration of tryptophan together with a monoamine oxidase inhibitor produces definite improvement, along with an increased incidence of side effects.

In animal studies, tryptophan was found to be one of the most toxic of the common amino acids. A number of metabolic disturbances, including hypoglycemia, have been described in certain animal species. A tryptophan supplement administered to pregnant hamsters was recently shown to cause a reduction in embryo and neonate survival.

Although tryptophan has been used widely in clinical trials and appears to be relatively safe, concerns have nevertheless been raised. One concern is the possible link between tryptophan and bladder cancer, based on similarities between tryptophan metabolites and aromatic amines that are recognized promoters of bladder tumour growth. Extensive studies appear to indicate that certain metabolites of tryptophan may be procarcinogens, especially in conditions such as chronic irritation of the bladder, or when abnormal tryptophan metabolism occurs. Scleroderma has also been associated with abnormal tryptophan metabolism.

4.6 Carnitine (Dr. H. Anderson)

Carnitine is not a vitamin, nor is it an amino acid. Carnitine is biosynthesized from lysine and methionine, but it is methylated while in polypeptide form; thus, synthesis is not influenced by lysine availability. Carnitine is not catabolized; excess amounts are excreted in the urine. Carnitine's primary role is facilitation of fatty acid oxidation. Roughly 90 percent of carnitine is present in muscle and heart.

Carnitine is used to treat Primary Carnitine Deficiency Syndromes, a group of relatively rare inborn errors of metabolism.

Large amounts of carnitine have been administered to both experimental animals and humans. There is no evidence of adverse consequences after administration of the L form of carnitine, with the exception of diarrhea.

D-Carnitine is an antagonist for L-carnitine transport; as a result, it depletes tissue pools of L-carnitine. Nevertheless, if the DL mixture is fed, the L form, even in the presence of the D form, enters tissues and is functionally active.

4.7 Other Considerations

Low daily doses of most of the amino acids, such as 500 mg in capsule form, were perceived as not being harmful for the healthy individual, with the possible exception of tryptophan. There was no evidence that consumption of free-form amino acids in amounts equivalent to the daily intake would be unsafe if added to the daily diet and consumed throughout the day. However, it was pointed out that there is no rationale for the use of amino acids as nutritional supplements. Furthermore, while high doses of free amino acids, such as arginine or lysine, have been administered for relatively short periods with no acute side effects, the long-term safety of taking supplements of single amino acids is still unknown.

There would appear to be no convincing rationale for having amino acids generally available to the public. If amino acids exert the pharmacological effects claimed, they are unsafe if not taken under medical supervision for a specific benefit; if they do not exert these effects, then there is no reason for marketing them. Furthermore, all of these amino acids were considered to have the potential for producing certain toxic effects in susceptible individuals or if consumed in large amounts for an extended duration.

As shown in Summary Table A, therapeutic effects have been reported after administration of all seven of these amino acids and carnitine. For example, lysine is used in medical centres in treatment of herpes simplex infection; carnitine is used for treatment of ischaemic heart disease; and tyrosine is showing great promise in the treatment of narcolepsy. Thus, all of these amino acids should be available to physicians for treating the appropriate conditions.

4.8 Conclusions

Having completed the review of the seven amino acids—arginine, ornithine, lysine, methionine, phenylalanine, tyrosine, and tryptophan—and the trimethyl amino acid derivative carnitine in accordance with Information Letter No. 710, as required by the Terms of Reference, the Expert Advisory Committee on Amino Acids offers this report to the Health Protection Branch for review of the regulatory status of these substances under the *Food and Drugs Act* and *Regulations*.

The available information concerning the nutritional, pharmacological, therapeutic, and toxicological effects of the latter seven amino acids and carnitine is contained in the Summary Table that follows. A list of the references cited in the table may be found immediately following it.

(This page intentionally left blank.)

SUMMARY

Effects of Amino Acids in

L-AMINO ACID	NUTRITIONAL		PHARMACOLOGICAL		THERAPEUTIC	
	INTAKE (g/d)	ESSENTIAL?	*DOSE	DURATION	CLAIMS	EFFICA
ARGININE	5.5 (5.0–6.0)	NO	30 g/d	7 d[6]	Growth hormone releaser[40]	++ve
			40 g/d	2–3 mo[66]	Body builder (to increase muscle mass)	?
			0.4–0.5 g/d	?	Weight loss agent	?
					Treatment of oligospermia[7,66]	?
ORNITHINE	Trace	NO	10 g/d (Salts of branched-chain keto acids)	7–22 mo[35]	Growth hormone releaser[21]	++
			0.2–0.5 g/d		Body builder	?
					Weight loss agent	?
					Certain hyperammonemias[42]	?
LYSINE	6.5 (5.2–7.8)	YES	1 g/d	months	Treatment and prevention of herpes simplex skin sores[19,55,72,77]	?
			25 g/d (Lys HCl)	wk	Urine acidifier[46,64]	+ve
METHIONINE	2.2 (1.4–3.0)	YES	5 g/d (DL-Met)	wk	Improvement of inflammatory liver disease[17]	–ve
			10 g/d	12 h	Treatment of acetaminophen poisoning[63,88]	+ve
			1 g/d (infants)	wk	Urine acidifier[29,43] (infants)	+ve
			5 g/d		Lipotropic agent[37,59,82]	–ve
PHENYLALANINE	4.5 (4.0–5.0)	YES	0.75–1.0 g/d (D-Phe)	15 d	Treatment of pain[5]	+ ?
			2.0–4.0 g/d	single dose	With acupuncture[5]	–ve
			1 g/d	15 d	Prevention of depression[81]	–ve
			50–600 mg/d	20 d	Treatment of depression[8,22,85]	+ve
			20 mg/kg/d	15 d	Treatment of hyperactivity[89]	–ve
			1.2 g/d	2–3 mo	Treatment of attention deficit disorder[83]	+ve
			0.8–10.0 g/d	single dose	Appetite suppressant[65]	–ve
			150 mg/kg/d	single dose	Mood changes and arousal[65]	–ve

* No dose-response studies have ever been conducted.

TABLE A
Humans After Oral Administration

TOXICOLOGICAL			
DOSE	**DURATION**	**SIDE EFFECTS**	**KNOWN GROUPS AT RISK** (Contraindications)
30 g/d	7 d[6]		Diabetics[53]
		Hyperkalemia[11,36]	Those with impaired renal function[11,36]
			Pregnant women Those with herpes infection[76]
		No studies available	Those with kidney disease[11,36]
			Diabetics[53]
			Pregnant women
25 g/d 25 g/d	wk - mo wk - mo	Metabolic acid load increased Mild abdominal cramps and diarrhea Hyperkalemia	Those with renal insufficiency (potentially)[46,64] All individuals[46,64]
10-20 g/d		Metabolic acid load increased	Those with renal insufficiency (potentially)[38,49]
?	?	Possible urinary tract stone formation	Patients with cystinuria or cystinosis[68]
?	?	Potential worsening of disease[20]	Patients with homocystinuria[20]
10-20 g/d	d	Reversible mental deterioration[14]	Patients with psychotic disorders[14,60] Patients with severe liver disease[60]
600 mg/d	?		Those with migraine[45]
2.5-4.0 g/d	?		
			PKU heterozygotes[1,54]
250-500 mg/d		None[2]	
1.6-12.6 g/d	1-50 d	Symptoms exacerbated[16]	Patients with Parkinson's disease[16]

SUMMARY

Effects of Amino Acids in

L-AMINO ACID	NUTRITIONAL		PHARMACOLOGICAL		THERAPEUTIC	
	INTAKE (g/d)	ESSENTIAL?	*DOSE	DURATION	CLAIMS	EFFICACY
TYROSINE	3.7 (3.2–4.5)	NO	100 mg/kg/d	4–7d[15,16,32]	Treatment of Parkinson's disease[15,32]	–ve
			140 mg/kg/d	1 wk[58]	Attention deficit disorder[58]	–ve
			100 mg/kg/d 100 mg/kg/d	2 wk[24] 4 wk[23]	Treatment of depression[23,24,27,79]	+ve
			100 mg/kg/d	6 mo[57]	Treatment of narcolepsy[57]	+ve
				3 wk	Treatment of hypertension[10]	–ve
			7–10 g/d	2 d[41]	Treatment of obesity [41]	–ve
TRYPTOPHAN	1.2 (1.0–1.5)	YES	1–15 g/d		Sleep aid[33,67]	+ve
					Affective disorders[9,12,13,18,78,86]	+ ?
					Pain—dental[69, 70,71]	+ve
					Pain—other causes[44,61]	?
					Appetite suppressant — short-term[39,48,84] — long-term[47,75]	 +ve –ve
					Nocturnal myoclonus	?
CARNITINE (a trimethyl amino acid derivative)	400 mg/d	NO	2–4 g/d	2–4 wk	Prevention and treatment of ischemic heart disease[4,25]	+ve ?
					To increase athletic performance[31,52]	–ve ?
					To improve fatty acid metabolism	+?

* No dose-response studies have ever been conducted.

References Cited in Summary Table A

1. Anderson, V.E. & F.S. Siegel (1976) Behavioral and biochemical correlates of diet change in PKU, Pediat. Res. 10:10–17.
2. Council of Scientific Affairs, (1983) Aspartame: Review of safety issues, J.A.M.A. 254(3):400–402.
3. Ashbrook, D.W. (1986) Carnitine supplementation in human carnitine deficiency. In: Borum, P.R. (ed.) *Clinical Aspects of Human Carnitine Deficiency*, New York, Pergamon Press, pp. 120–134.
4. Bahl, J.J. & R. Bressler (1987) The pharmacology of carnitine, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 27:257–277.

TABLE A (cont'd)
Humans After Oral Administration

TOXICOLOGICAL			
DOSE	**DURATION**	**SIDE EFFECTS**	**KNOWN GROUPS AT RISK** (Contraindications)
			Those with Parkinson's disease[15,32]
			Those with malignant melanoma[56]
		Transitory formications on skin[80]	
			Those with tyrosinemia[28]
10–15 g/d		Drowsiness[30,34,39,51,87]	
			Those with bladder cancer or chronic bladder irritation[73]
			Those on MAO inhibitors or fluoxetine[26,50,62,74]
		Nausea and light-headedness[86]	
6 g/d (DL-)	?	Diarrhea in some[3]	Diabetics
15 g/d	?		

References Cited in Summary Table A (cont'd)

5. Balagot, R.C. et al. (1983) D-phenylalanine in human chronic pain. In: Ehrenpreis, S. & F. Sicuteri (eds.) *Degradation of Endogenous opioids: Its relevance in human pathology and therapy*, New York, Raven Press, pp. 207–215.

6. Barbul, A. et al. (1981) Arginine stimulates lymphocyte immune response in healthy human beings, Surgery 90:244–251.

7. Barbul, A. et al. (1986) Arginine: Biochemistry, physiology, and therapeutic implications (Review), J. Parenteral & Enteral Nutrition 10(2):227–238.

8. Beckmann, H. et al. (1977) DL-phenylalanine in depressed patients: An open study, J. Neurol. Transmission 41:123–134.

References Cited in Summary Table A (cont'd)

9. Bender, D.A. (1982) Biochemistry of tryptophan in health and disease, Molec. Aspects Med. 6:101–197.

10. Benedict, C.R. et al. (1983) The influence of oral tyrosine and tryptophan feeding on plasma catecholamines in man, Am. J. Clin. Nutr. 38:429–435.

11. Bushinsky, D.A. & F.J. Gennari (1978) Life-threatening hyperkalemia induced by arginine, Ann. Intern. Med. 89(5 Pt 1):632–634.

12. Chouinard, G. et al. (1983) Tryptophan in the treatment of depression and mania, Adv. Biol. Psychiatry 10:47–66.

13. Chouinard, G. et al. (1985) A controlled clinical trial of L-tryptophan in acute mania, Biol. Psychiatry 20:546–557.

14. Cohen, S.M. et al. (1974) The administration of methionine to chronic schizophrenic patients: A review of ten studies, Biol. Psych. 1:209–255.

15. Cotzias, G.C. et al. (1973) L-m-tyrosine and Parkinsonism (Letter), J. Am. Med. Assoc. 223:83.

16. Cotzias, G.C. et al. (1967) Aromatic amino acids and modification of Parkinsonism, New Eng. J. Med. 276:374–379.

17. Council on Pharmacy and Chemistry (1947) The status of methionine in the prevention and treatment of liver injury, J.A.M.A. 133:107.

18. D'Elia, G. et al. (1978) L-tryptophan and 5-hydroxytryptophan in the treatment of depression: A review, Acta Psychiat. Scand. 57:239–252.

19. DiGiovanna, J.J. & H. Blank (1985) Failure of lysine in frequently recurrent herpes simplex infections, Arch. Dermatol. 120:48–51.

20. Elsas, L.J. & P.B. Accosta (1988) Nutrition support of inherited metabolic diseases. In: Shils, M.E. & V.R. Young (eds.) *Modern Nutrition in Health and Disease*, 7th ed., Philadelphia, Lea & Febiger, pp. 1337–1379.

21. Evain-Brion, D. et al. (1982) Simultaneous study of somatographic and corticotrophic pituitary secretions during ornithine infusion test, Clin. Endocrinol. 17(2):119–122.

22. Fischer, E. et al. (1975) Therapy of depression by Phe (Preliminary Note), Arzneim. Forsch. (Drug Res.) 25:132.

23. Gelenberg, A.J. et al. (1983) Tyrosine for depression, J. Psychiat. Res. 17:175–180.

24. Gelenberg, A.J. et al. (1980) Tyrosine for the treatment of depression, Am. J. Psychiat. 137:622–623.

25. Goa, K.L. & R.N. Brogden (1987) L-Carnitine: A preliminary review of its pharmacokinetics, and its therapeutic use in ischaemic cardiac disease and primary and secondary carnitine deficiencies in relationship to its role in fatty acid metabolism, Drugs 34:1–24.

26. Goff, D.C. (1985) Two cases of hypomania following the addition of L-tryptophan to a monoamine oxidase inhibitor, Am. J. Psychiatry 142(12):1487–1488.

27. Goldberg, I.K. (1980) L-tyrosine in depression, Lancet 2:364.

28. Goldsmith, L.A. & J. Reed (1976) Tyrosine-induced eye and skin lesions: A treatable genetic disease, J. Am. Med. Assoc. 236:382–384.

References Cited in Summary Table A (cont'd)

29. Goldstein, L.S. (1952) Treatment with methionine of napkin dermatitis caused by ammoniacal urine, Clin. Med. 59:455–458.

30. Greenwood, M.H. et al. (1975) The acute effects of oral (-)-tryptophan in human subjects, Br. J. Clin. Pharmac. 2:165–172.

31. Greig, C. et al. (1987) The effect of oral supplementation with L-carnitine on maximum and submaximum exercise capacity, Eur. J. Appl. Physiol. 56:457–460.

32. Growdon, J.H. et al. (1982) Effects of oral l-tyrosine administration on CSF tyrosine and homovanillic acid levels in patients with Parkinson's disease, Life Sci. 30:827–832.

33. Hartmann, E. et al. (1982/83) Effects of L-tryptophan on sleepiness and on sleep, J. Psychiat. Res. 17(2):107–113.

34. Hartmann, E. et al. (1976) L-tryptophan, L-leucine, and placebo: Effects on subjective alertness, Sleep Res. 5:5754.

35. Herlong, H.F. et al. (1980) The use of ornithine salts of branched-chain ketoacids in portal-systemic encephalopathy, Ann. Intern. Med. 93(4):545–550.

36. Hertz, P. & J.A. Richardson (1972) Arginine-induced hyperkalemia in renal failure patients, Arch. Intern. Med. 130(5):778–780.

37. Higgins, G. et al. (1945) Treatment of infective hepatitis with methionine, Br. Med. J. 1:401–402.

38. Hood, V.L. & D.M. LaGrange (1988) Impact of methionine on net ketoacid production in humans, Metabolism 37:573–579.

39. Hrboticky, N. et al. (1985) Effects of L-tryptophan on short term food intake in lean men, Nutr. Rev. 5(6):595–607.

40. Isidori, A. et al. (1981) A study of growth hormone release in man after oral administration of amino acids, J. Pediatr. 103(5):763–765.

41. Johnston, J.L. et al. (1983) Obesity and precursor availability affect urinary catecholamine metabolite production in women, Am. J. Clin. Nutr. 38:356–368.

42. Kang, S.S. et al. (1983) Hyperargininemia: Effect of ornithine and lysine supplementation, J. Pediatr. 103(5):763–765.

43. Kass, E.H. (1957) Bacteriuria and the diagnosed infections of the urinary tract, Arch. Int. Med. 100:709–715.

44. King, R.B. (1980) Pain and tryptophan, J. Neurosurg. 53:44–52.

45. Koehler, M.S. et al. (1987) The effect of aspartame consumption on migraine headache, presented at First Int. Meeting on Dietary Phenylalanine and Brain Function, May 8–10, 1987, Washington, D.C.

46. Lasser, R.P. et al. (1960) L-lysine monohydrochloride: A clinical study of its action as a chloruretic acidifying adjuvant to mercurial diuretics, New Eng. J. Med. 263:728–733.

47. Leiter, L.A. et al. (1983) Failure of L-tryptophan to improve weight loss in obese dieters, Proceedings of Fourth International Congress on Obesity, Abstract 68A.

48. Leiter, L.A. et al. (1987) Effects of L-tryptophan on food intake and selection in lean men and women, Ann. N.Y. Acad. Sci. 499:327–328.

References Cited in Summary Table A (cont'd)

49. Lemann, J. & A.S. Relman (1959) The relation of sulfur metabolism to acid-base balance and electrolyte excretion: The effects of DL-methionine in normal men, J. Clin. Invest. 38:2215–2223.

50. Levy, A.B. et al. (1985) Myoclonus, hyper-reflexia and diaphoresis in patients on phenelzine-tryptophan combination treatment, Can. J. Psychiatry 30(6):434–436.

51. Lieberman, H.R. et al. (1982/83) Mood, performance and pain sensitivity: Changes induced by food constituents, J. Psychiat. Res. 17(2):135–145.

52. Marconi, C. et al. (1985) Effects of L-carnitine loading on the aerobic and anaerobic performance of endurance athletes, Eur. J. Appl. Physiol. 54:131–135.

53. Massara, F. et al. (1981) The risk of pronounced hyperkalaemia after arginine infusion in the diabetic subject, Diabete Metab. 7(3):149–153.

54. Matalon, R. et al. (1987) Aspartame consumption in normal individuals and carriers of PKU, presented at First International Meeting on Dietary Phenylalanine and Brain Function, May 8–10, 1987, Washington, D.C.

55. McCune, M. et al. (1984) Treatment of recurrent herpes simplex infections with L-lysine monohydrochloride, Cutis 34:366–372.

56. Meadows, G.G. & D.E. Oeser (1983) Response of B16 melanoma-bearing mice to varying dietary levels of phenylalanine and tyrosine, Nutr. Report Int. 28:1073–1082.

57. Mouret, J. et al. (1988) Treatment of Narcolepsy with L-tyrosine, The Lancet ii (8626/27):1458–1459.

58. Nemzer, E.D. et al. (1986) Amino acid supplementation as therapy for attention deficit disorder, J. Am. Acad. Child Psychiat. 25:509–513.

59. Patek, A.J. et al. (1948) Dietary treatment of cirrhosis of the liver, J.A.M.A. 138(8):543–549.

60. Phear, E.A. et al. (1956) Methionine toxicity in liver disease and its prevention by chlortetracycline, Clin. Sci. 15:93–117.

61. Poloni, M. et al. (1974) Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid level in migrainous patients during spontaneous attacks, during headache-free periods and following treatment with L-tryptophan, Experientia 30:640–641.

62. Pope, H.G. et al. (1985) Toxic reactions to the combination of monoamine oxidase inhibitors and tryptophan, Am. J. Psychiatry 142(4):491–492.

63. Prescott, L.F. & J. Critchley (1983) The treatment of acetaminophen poisoning, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 23:87–101.

64. Rubin, A.L. et al. (1960) The use of L-lysine monohydrochloride in combination with mercurial diuretics in the treatment of refractory fluid retention, Circulation 21:322–336.

65. Ryan-Harshman, M. et al. (1987) Phenylalanine and aspartame fail to alter feeding behaviour, mood and arousal in men, Physiol. Behav. 39:247–253.

66. Schachter, A. et al. (1973) Treatment of oligospermia with the amino acid arginine, J. Urol. 110(3):311–313.

67. Schneider-Helmert, D. & C.L. Spinweber (1986) Evaluation of L-tryptophan for treatment of insomnia: A review, Psychopharmacology 89:1–7.

References Cited in Summary Table A (cont'd)

68. Segal, S. & S.O. Thier (1983) Cystinuria. In: Stanbury, J.B. et al. (eds.) *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 5th ed., New York, McGraw Hill, pp. 1774–1791.

69. Seltzer, S. et al. (1982) Alterations of human pain thresholds by nutritional manipulation and L-tryptophan supplementation, Pain 13:385–393.

70. Seltzer, S. et al. (1983) The effects of dietary tryptophan on chronic maxillofacial pain and experimental pain tolerance, J. Psychiat. Res. 17(2):181–186.

71. Shpeen, S.E. et al. (1984) The effect of tryptophan on postoperative endodontic pain, Oral Surg. 58(4):446–449.

72. Simon, C.A. et al. (1985) Failure of lysine in frequently recurrent herpes simplex infections (Letter), Arch. Dermatol. 121:167.

73. Sourkes, T.L. (1983) Toxicology of serotonin precursors, Adv. Biol. Psychiat. 10:160–175.

74. Steiner, W. & R. Fontaine (1986) Toxic reaction following the combined administration of fluoxetine and L-tryptophan: Five case reports, Biol. Psychiatry 21:1067–1071.

75. Strain, G.W. et al. (1985) L-tryptophan does not increase weight loss in carbohydrate-craving obese subjects, Int. J. Obesity 9:375–380.

76. Tankersley, R.W. (1964) Amino acid requirements of herpes simplex virus in human cells, J. Bacteriol. 87:609–613.

77. Thein, D.J. & W.X. Hurt (1984) Lysine as a prophylactic agent in the treatment of recurrent herpes labialis, Oral Surg. 58:659–666.

78. van Praag, H.M. & C. Lemus (1986) Monoamine precursors in the treatment of psychiatric disorders. In: Wurtman, R.J. & J.J. Wurtman (eds.) *Nutrition and the Brain*, Vol. 7, New York, Raven Press, pp. 89–138.

79. van Praag, H.M. (1983) In search of the mode of action of antidepressants: 5-HTP/tyrosine mixture in depression, Neuropharmacology 22:433–440.

80. von Lerber-Good, W.F. (1986) Neurotransmitter precursor therapies in affective disorders, Int. J. Vitamin. Nutr. Res. (Suppl) 29:69–82.

81. Walsh, N.E. et al. (1986) Analgesic effectiveness of D-phenylalanine in chronic pain patients, Arch. Phys. Med. Rehabil. 67:436–439.

82. Wilson, C. et al. (1945) Therapeutic trial of methionine in infective hepatitis, Br. Med. J. 1:399–401.

83. Wood, D.R. et al. (1985) Treatment of Attention Deficit Disorder with DL-phenylalanine, Psychiat. Res. 16:21–26.

84. Wurtman, J.J. et al. (1981) Carbohydrate craving in obese people: Suppression by treatments affecting serotonergic transmisssion, Int. J. Eating Disorders 1:2–15.

85. Young, S.N. (1987) Facts and myths related to the use and regulation of Phe and other amino acids, presented at The First Int. Meeting on Dietary Phenylalanine and Brain Function, May 8–10, 1987, Washington, D.C.

86. Young, S.N. (1986) The clinical psychopharmacology of tryptophan, In: Wurtman, R.J. & J.J. Wurtman (eds.) *Nutrition and the Brain*, Vol. 7, New York, Raven Press, pp. 49–88.

References Cited in Summary Table A (cont'd)

87. Yuwiler, A. et al. (1981) Short-term and repetitive administration of oral tryptophan in normal men, Arch. Gen. Psychiatry 38:619–626.

88. Vale, J.A. et al. (1981) Treatment of acetaminophen poisoning, Arch. Int. Med. 141:394–396.

89. Zametkin, A.J. et al. (1987) Treatment of hyperactive children with D-phenylalanine, Am. J. Psychiatry 14:6.

5. SUMMARY REPORTS ON OTHER AMINO ACIDS

The Committee identified several other amino acids that are of interest because they have received some attention as possible pharmaceutical agents. Reports were presented on all of the following amino acids. Only brief synopses of metabolic effects observed in animal studies and in humans are included below. Information from published reports concerning nutritional, pharmacological, and clinical use in humans has been collected in Summary Table B. References cited in the table immediately follow Summary Table B. Complete reports can be obtained on request.

5.1 Aspartic Acid and Asparagine (Dr. H. Anderson)

The fact that neither of these amino acids is essential to human nutrition has been confirmed in individuals of all ages who have received parenteral amino acid solutions that were free of these amino acids. Nitrogen balance and protein synthesis were maintained in these patients.

Because the amide group is easily hydrolyzed during analyses of protein, the aspartic acid content represents the sum of aspartic acid plus asparagine. Dietary protein contains approximately 10 percent aspartic acid. Asparagine is readily converted to aspartic acid in mucosal cells. A considerable amount of absorbed aspartic acid is converted to oxaloacetate, as well as urea, glutamate, or alanine. Thus peripheral plasma aspartic acid remains lower than would be predicted following ingestion of large amounts of aspartic acid. Much research on the safety of ingesting large quantities of aspartic acid (e.g., 200 mg/kg in a single bolus) has been stimulated by the discovery of aspartame.

5.2 Branched-Chain Amino Acids (Dr. L. Leiter)

The three BCAAs—leucine, isoleucine and valine—are essential; they are required specifically for the biosynthesis of proteins. They do not serve as precursors for neurotransmitters or important metabolites. They occur as roughly 50 percent of the indispensable amino acids in food proteins and are metabolized in a similar way. Each BCAA is initially transaminated to the corresponding branched-chain keto acid, which undergoes an irreversible oxidative decarboxylation, leading to end products that can enter the TCA cycle. Leucine is ketogenic, isoleucine is both glucogenic and ketogenic, and valine is glucogenic.

There are nine inherited rare metabolic disorders attributable to deficiencies of enzymes in the BCAA metabolism pathway. These disorders include hypervalinemia and Maple Syrup Urine disease. A rare syndrome, described as "leucine sensitive hypoglycemia," presents in infancy but is outgrown by five to six years of age.

Muscle is the main site of BCAA degradation. Alanine is generated from pyruvic acid in muscle. Increased intake of leucine causes isoleucine and valine concentrations to decrease in blood and muscle. This may be due to a leucine-induced increase in BCAA oxidation.

There are reports from animal studies (not demonstrated in humans) that leucine can alter the rhythm of prolactin secretion and can act as a circulatory toxic shock substance, and that excessive intake of BCAAs can alter brain serotonin levels and food intake by competing with tryptophan for transport across the blood-brain barrier. Few toxic effects have been reported to be due to administration of BCAAs intravenously to humans. Although leucine has been shown to stimulate insulin release acutely in healthy humans, there is no evidence that this effect persists on a long-term basis.

5.3 Citrulline (Dr. J. Brosnan)

Citrulline is not found in proteins and is not ingested from food, with the exception of watermelon (300 mg per serving). The principal function of citrulline is its role as an intermediate in the urea cycle, where it is the product of condensation of carbamyl phosphate and ornithine. Citrulline is produced in the small intestine from glutamine and is transformed to arginine in the kidney. Unlike arginine and ornithine, citrulline does not act as a GH secretagogue.

Citrulline has been used to treat many conditions involving hyperammonemia. Elevated blood ammonia can be due to an inborn error of the urea cycle or to other causes. When elevated blood ammonia is severe and occurs early in life, mental retardation is inevitable. Therapeutic uses of citrulline involve very sick patients that require medical supervision. Administration of citrulline (2 g/d) for two years appeared to be safe; however, a comprehensive study concerning the toxicity of citrulline is not available, and it has been speculated that the very high blood levels observed in those with citrullinemia may be neurotoxic.

5.4 Cysteine and Cystine (Dr. J. Hoffer)

Cysteine is a nonessential amino acid synthesized from methionine. Two cysteine molecules in disulphide linkage become cystine, which is circulated in plasma and is an important linkage in determining the tertiary structure of proteins. Cysteine and cystine are readily interconvertible in the body.

Cysteine is metabolized to taurine or is catabolized to generate sulphuric acid. The ingestion of one gram of cysteine results in the generation of approximately 16 mmol of hydrogen ion that must be eliminated from the body. Cysteine is considered to be a highly reactive molecule. It is bound to glycine and glutamic acid as the tripeptide glutathione. Glutathione is thought to play an important role in cellular metabolism, both as neutralizer of free radicals and in detoxicating reactive intermediates generated in oxidative metabolism, thus protecting against hepatic necrosis following an overdose of acetaminophen or other drugs. In experimental models, cysteine has been shown to ameliorate the toxic effects of elements such as cobalt, arsenic, and selenium, possibly by direct chelation. Teratogenic and mutagenic effects of cyclophosphamide have also been modified by administration of thiol compounds.

Cysteine, or similar molecules, may act as neurotransmitters. In the rat, cysteine (500 mg/kg i.p.) can block neurotransmitter depletion caused by amphetamine.

When fed in excess to growing animals, cysteine caused decreased growth and death within one to two weeks, manifested as liver and kidney failure. Long-term administration of excess cysteine (5 percent) was shown to increase plasma concentrations of cholesterol—both HDL and LDL fractions—in addition to the changes in lipid metabolism observed after methionine administration, noted above.

5.5 Glutamic Acid (Ms. Nora Lee)

L-Glutamic acid with its amide, glutamine, make up 20 percent of the weight of the average protein. Upon absorption into the mucosal cell, glutamine is deaminated to glutamic acid, and glutamic acid is transaminated to alanine. Conversion to alanine is limited in the absence of carbohydrate; thus, glutamic acid (60 mg/kg or more) elicits a significant increase in plasma glutamic acid level, whereas the same amount administered with food produces only a slight increase above the fasted level. Brain levels of glutamic acid are a hundredfold those of plasma. Glutamic acid has potent excitatory effects on the central nervous system and may act as a

neurotransmitter in relay neurons involved in sensory and motor functions. There is little fluctuation in brain glutamic acid level in response to changes in plasma glutamic acid level.

Monosodium glutamate (MSG—1 g/kg), when administered orally to neonatal rats, is known to have neurotoxic effects. These effects are not observed in primates, nor are they observed if glutamic acid is included in the diet. In the neonatal rodent brain (in contrast to the brain of the newborn primate), the entry of glutamic acid is not regulated at the blood-brain barrier. The human infant is not at risk because of its advanced stage of development. The placenta protects the fetus from elevated levels of glutamic acid in maternal blood, and the glutamic acid content of the milk of lactating women does not rise in response to a large oral dose.

Glutamic acid plays a pivotal role in amino acid metabolism. It is formed during transamination of amino groups from many amino acids, and it acts as a shuttle in delivery of ammonia to the kidneys. No inborn errors involving glutamic acid metabolism are known. Nevertheless, roughly 2 percent of the population are susceptible to a variety of symptoms associated with the use of MSG, the so-called "Chinese Restaurant Syndrome." The adverse reactions may be due to a peripheral rather than a central action, but the mechanism of action has not been determined, although the pattern of onset and duration of symptoms have been shown to coincide with changes in blood levels of glutamic acid following ingestion of an oral dose by fasting subjects.

5.6 Glutamine (Dr. J. Brosnan)

Glutamine, the amide of glutamic acid, is a nonessential, glucogenic amino acid. It is the most abundant amino acid in blood. Dietary protein contains roughly 4 percent glutamine. Glutamine plays a variety of roles in various cells:

a) It maintains low blood-ammonia concentration in perivenous hepatocytes.

b) It is the principal precursor for renal ammonia production and thus plays an essential role in renal elimination of metabolically produced acids.

c) It is the major fuel of the small intestine.

d) It plays a particularly important role in normal brain function in the GABA cycle.

e) It is a secretagogue for both insulin and glucagon in the dog.

f) It is required as a fuel by many rapidly growing cells, including tumour cells and lymphocytes.

No toxic effects were observed when glutamine was incorporated in the diet of growing rats at a level of 4 percent. Therapeutic doses in humans were thought to be relatively safe until administration of glutamine (4 g/d) for 24 days was shown to cause appreciable elevation of serum ammonia. Hyperactivity and hypersexuality have also been reported after administration of the same dose.

5.7 Histidine (Dr. N. Sayem)

Long thought to be nonessential in human nutrition, recent studies have demonstrated that only a minimal amount of histidine is synthesized in man. Histidine is essential in the infant under one year of age, and a diet deficient in histidine causes anemia in the healthy adult. Histidine is necessary for heme formation and has been shown to significantly increase the absorption of iron. Intake of histidine from dietary sources far exceeds the body's requirement.

The catabolism of histidine involves enzymes—such as histidase—that are deficient in a small proportion of the population. These individuals suffer from mental retardation and language difficulties as a result of histidinemia. The normal degradation of histidine produces glutamic acid, ammonia, and methylidyne-H folate, as well as serine and glycine. The decarboxylated product of histidine is histamine, a powerful vasoactive amine.

Animal studies have shown that excess histidine, when administered with a low-protein diet, causes weight loss and metabolic problems such as hyperlipidemia. Taken with a balanced diet, toxic effects of histidine diminish.

The long-term effects of ingesting extra histidine (0.3 to 5.0 g/d) are unknown in humans. However, taking histidine in the form of a daily supplement would produce no known benefit and could possibly cause problems, such as excessive excretion of zinc. Symptoms such as anorexia, loss of sense of taste and sense of smell, and cerebellar dysfunction, are attributed by some investigators to the zinc-binding property of histidine.

5.8 Proline and Hydroxyproline (Dr. J. Johnston)

Proline and hyroxyproline are nonessential to the diet and can be synthesized from glutamic acid or from ornithine if necessary. Dietary intake of proline is high. Infusion at dietary levels produces an increase in proline oxidation, a decrease in exogenous proline synthesis, and synthesis of other amino acids, such as glutamic acid, ornithine, arginine, and glutamine. Collagen is the main reservoir for proline

and 4-hydroxyproline. In osteoblasts of developing bone and fibroblasts of connective tissue, collagen is synthesized from glycine, lysine, and proline. Ingested hyroxyproline is not incorporated into collagen. Proline is hydroxylated after translation into the procollagen polypeptide chain.

Excess proline did not depress growth in the rat, except on a low-protein diet. Proline infusion has been shown to cause a hyperplasia of bile duct epithelium and to stimulate collagen synthesis and fibroblast proliferation in rat liver slices.

Hyperprolinemia and prolinuria can occur in humans under several pathological conditions, including liver cirrhosis and surgical sepsis, and as the expression of genetic defects. Type I hyperprolinemia has been associated inconsistently, and not causally, with several forms of nephropathy, ocular dystrophy, seizures, and mental retardation. Type II hyperprolinemia has been associated with the above syndromes in some cases, but with no clinical abnormalities in other cases. Hyperhydroxyprolinemia is characterized by a fifteenfold elevation in plasma 4-hyroxyproline concentration. This condition is considered to be benign because it has been observed in healthy individuals, as well as in those with mental retardation.

5.9 Serine

(Dr. G. Sarwar)

Serine is a nonessential amino acid and is formed endogenously from intermediates of glucose metabolism. Serine is incorporated into proteins, phospholipids and sphingolipids, and cystathione/cysteine. It functions as a source of one-carbon units and as a precursor of glycine; hence, it plays a role in purine nucleotide biosynthesis.

D-Serine has been shown to be nephrotoxic in the rat but not in other species. In fact, L-serine in excess depresses growth to a greater extent. Serine administered intravenously was shown to cause a dose-related hypothermia in the rabbit and to inhibit development of fever. Serine stimulates pancreatic glucagon secretion in the dog.

There are few studies available that describe pharmacological or therapeutic uses of serine. Higher plasma serine levels were reported to occur in psychotic patients, possibly due to lowered activity of serine hydroxymethyl transferase and, hence, failure of serine conversion to glycine. Other investigators showed plasma serine and glycine levels in fasted psychotic patients and in normal controls to be similar.

5.10 Taurine

(Dr. J. Hoffer)

This beta amino acid is a nonessential sulphur-containing amino acid, synthesized from cysteine, and is present as the free amino acid in tissues and biologic fluids. Its sulphonic group cannot be further oxidized in mammalian tissues, and therefore taurine is eliminated in the urine intact, without generation of an acid load.

Dietary taurine has been shown to be essential in kittens and young monkeys for normal retinal function and growth. Taurine deficiency is responsible for cardiomyopathy in the cat. Taurine deficiency has not been reported in humans; nevertheless, infant formula preparations are supplemented with taurine in order to maintain plasma taurine levels equal to those of infants fed human milk.

There is considerable speculation about the physiologic functions of taurine in humans. Serious suggestions include roles in retinal photoreceptor activity; antioxidant activity; membrane stabilization; osmoregulation, particularly in the brain; and bile acid conjugation and conjugation with other carboxylic acids and xenobiotics. There is strong evidence from animal studies that taurine has a positive inotropic effect. At high dosage (taurine 5.0 mmol/kg i.v.), digitalis-induced arrythmias were not prevented in an animal model and were significantly worsened in many cases.

Taurine fed at levels up to 10 percent of the diet does not affect the growth rate of animals nor result in any pathological lesions in tissues. Similarly, no side effects have been observed after taurine administration in clinical trials, as described in Summary Table B.

5.11 Threonine

(Dr. G. Sarwar)

Threonine is an indispensable nutrient for humans and cannot be synthesized. It exists in four isomeric forms. D-Threonine cannot be used because the keto analogue cannot be transaminated to L-threonine. Three catabolic pathways exist. In the fasted or other gluconeogenic state, threonine dehydratase activity appears to regulate homeostasis of free threonine concentration; but, in the normally fed state, threonine dehydrogenase activity is dominant, and excess threonine carbons enter oxidative or biosynthetic pathways.

In rat growth studies, threonine was found to be one of the least toxic of the indispensable amino acids. Addition of excess threonine to the diet is reflected in elevated plasma and brain levels and in decreased levels of the large neutral amino acids. Two cases involving inborn errors of metabolism have been reported,

including a case of threonine-sensitive hypoglycemic ketoacidosis. Elevated serum threonine concentration has been observed in premature infants on diets rich in threonine. High serum threonine in low-birth-weight infants has not been generally associated with adverse effects, although elevated threonine or valine in maternal blood predisposes the fetus to decreased birth weight and decreased cranial volume.

Recent research concerning the relationship between plasma flux and rate of oxidation of threonine and other essential amino acids suggests that the previous estimate of threonine requirement in man (8 mg/kg/d), based on nitrogen balance studies, may have been too low. If the daily requirement for threonine were raised to 20 mg/kg/d, a 70 kg adult consuming a typical Canadian diet would still receive double the daily requirement of threonine; thus, threonine supplementation of the diet is completely unnecessary.

(This page intentionally left blank.)

SUMMARY

Effects of Amino Acids in

L-AMINO ACID	NUTRITIONAL		PHARMACOLOGICAL		THERAPEUTIC	
	INTAKE (g/d)	ESSENTIAL?	*DOSE	DURATION	CLAIMS	EFFICACY
ASPARTIC ACID AND ASPARAGINE	8.5 (7–10)	NO	8 g/d (Mg/K Asp)	5 d	Treatment of drug addiction[31]	+ve ?
			7.2 g	24 h	Improved athletic performance[10,19] Increased cardiorespiratory function[19]	–ve –ve
			2 g/d	4 wk	Management of chronic fatigue[32, 53]	+ve ?
			2 g/d (Mg/K Asp)	?	Treatment of heart disease[56] (Oral Chelation therapy)	?
			5 g	–	Treatment of cirrhosis[15]	–ve
BRANCHED-CHAIN AMINO ACIDS						
– Leucine	8.0 (7.0–9.0)	YES	0.2 mg/kg/d plus			
– Isoleucine	5.0 (4.0–5.0)	YES	0.15 mg/kg/d plus	1 y	Treatment of PKU[26]	–ve
– Valine	5.5 (5.0–6.0)	YES	0.15 mg/kg/d			
			0.2 mg/kg/d (Leu)	1 y	Treatment of Duchenne muscular dystrophy[35]	–ve
			12 g/d (Leu+Ile+Val)	4–8 wk	Treatment of Type II diabetics with secondary sulfonylurea failure[48]	+?
			24.6 g/d (comb)	1 y	Treatment of amyotrophic lateral sclerosis[42,43]	+ ?
					Improved muscle mass	
CITRULLINE	Trace (except water-melon)	NO	2.8 g/d 5.7 g/d	2 y[46] 7 mo[45]	Treatment of lysinuric protein intolerance[45, 46]	++ve
					Treatment of certain hyperammonemias[8]	+ve
					Treatment of Reye's syndrome[11,38]	?
CYSTEINE and CYSTINE	1.6 (1.4–1.9)	NO Adults	90 g (N-acetyl Cys)	1–3 d	Treatment of acetaminophen poisoning[37,44]	+ve
		SEMI Infants				

* No dose-response studies have ever been conducted.

TABLE B
Humans After Oral Administration

TOXICOLOGICAL			
DOSE	**DURATION**	**SIDE EFFECTS**	**KNOWN GROUPS AT RISK** (Contraindications)
			(As for other amino acids)
2 g/d (Na & K Asp)	4–6 wk	Mild GI distress Dryness of mouth	
5 g (Na & K Asp)	single dose	Arterial NH_2 concentration increased[15]	
		Blood glucose and insulin levels increased[15]	Diabetics
150 mg/kg	single dose	Leucine-sensitive hypoglycemia[3,12] (LSH syndrome)	Subjects with LSH syndrome[3,12]
		Food intake depressed[20]	
6 g/d	6 mo	None reported	
			Pregnant women Patients with impaired kidney function
		Potential urinary tract stone formation	Patients with cystinuria or cystinosis[51]

SUMMARY

Effects of Amino Acids in

L-AMINO ACID	NUTRITIONAL		PHARMACOLOGICAL		THERAPEUTIC	
	INTAKE (g/d)	ESSENTIAL?	*DOSE	DURATION	CLAIMS	EFFICACY
GLUTAMIC ACID	15.5 (15-16)	NO	(MSG) 0.32 g/serving of food		Used as a flavour enhancer[23,54]	+ve
			(HCl form) 0.6-1.8 g/d		Relieves hyperammonemia, mental retardation, epilepsy[9,17,47]	-ve
					Gastric acidifier[9]	-ve
			1.5 g (Glu)	6 wk	Amelioration of vincristine neurotoxicity[24]	+ve
GLUTAMINE	3.5 (3-4)	NO	8 g/d 4 g/d 2-8 g/d	3 d[36] 24 d[27] 3 d	Treatment of cystinuria[25,36]	?
			30-60 g/d	mo[29,30]	Treatment of familial spasmodic torticollis[29,30]	+ve ?
					Treatment of alcoholism	?
HISTIDINE	2.6 (2.3-2.9)	YES	4.5 g/d 1.4 g/d 8-65 g/d	30 wk 28 d 8-12 d	Treatment of rheumatoid arthritis[41] Treatment of chronic renal failure[2] Treatment of systemic sclerosis[22]	? +ve ?
			1.0 g/d	2 mo[16]	Treatment of uremic anaemia[7,16]	+ve ?
			4.0 g/d	17.5 wk[7]		
PROLINE and HYDROXY-PROLINE	7.0 (6.5-7.5)	NO				
			2-5 g/d	2 y	Slows progression of gyrate atrophy of the choroid and retina[21]	?
SERINE	5.5 (5.0-6.0)	NO	29.4 g	single dose[59]	Not tested	

* No dose-response studies have ever been conducted.

TABLE B (cont'd)
Humans After Oral Administration

TOXICOLOGICAL			
DOSE	**DURATION**	**SIDE EFFECTS**	**KNOWN GROUPS AT RISK** (Contraindications)
120 g/d	3–4 weeks	None reported[6] Asthma[1]	
1.5–3.0 g (in solution)	single dose[60] (after fast)	Chinese Restaurant syndrome[18,28,50,52] - facial pressure - chest pains - burning sensation - headache - nausea	Individuals with low tolerance to MSG[60] (approximately 2% of population) Cardiac patients[60] Asthmatics[1] Those with kidney problems
5–12 g	single dose[18,28,50,52]		
4 g/d	24 d[19]	Hyperammonemia[27,34]	Those with kidney problems Those with liver disease Diabetics Those with bronchial asthma
2–4 g/d	14 d[22]	Hyperactivity, euphoria and hypersexuality[34] Insomnia[34] Increased water intake[34] BUN increase[29]	
8–65 g/d	2 wk	Anorexia[22] Loss of smell and taste[22] Cerebellar dysfunction[22]	Those with histidinemia or histidinuria Pregnant women Children
		None reported	Those with inborn errors of metabolism
(Not reported)		None[59]	Psychotic patients[40,57,58,59]

SUMMARY

Effects of Amino Acids in

L-AMINO ACID	NUTRITIONAL		PHARMACOLOGICAL		THERAPEUTIC	
	INTAKE (g/d)	ESSENTIAL?	*DOSE	DURATION	CLAIMS	EFFICACY
TAURINE (a beta amino acid)	0.04-0.40	?	6 g/d	4 wk	Amelioration of heart failure[4]	+ve
			12 g/d	6 wk	Faster recovery from acute hepatitis[55]	+ve
			0.4-8 g/d	4-6 mo	Treatment of epilepsy[33]	-ve
			7-10 g/d	6 mo	Treatment of myotonic disorders[13,14]	+ve
THREONINE	4.0 (3.5-4.5)	YES	500 mg/kg/d	1 y	Treatment of spastic conditions[5]	?
			1-2g/d		Modification of amyotrophic lateral sclerosis[39]	+ve?

* No dose-response studies have ever been conducted.

References Cited in Summary Table B

1. Allen, D.H. & G.J. Baker (1981) Chinese restaurant asthma, New Engl. J. Med. 278:796.
2. Ando, A. et al. (1979) Effect of low protein diet and surplus of essential amino acids on the serum concentration and the urinary excretion of methylguanidine and guanidinosuccinic acid in chronic renal failure, Nephron 24:161-169.
3. Arky, R.A. (1979) Hypoglycemia. In: DeGroot, L. (ed.) *Endocrinology*, New York, Grune & Stratton, pp. 1099-1123.
4. Azuma, J. et al. (1983) Double-blind randomized crossover trial of taurine in congestive heart failure, Curr. Ther. Res. 34:543-557.
5. Barbeau, A. et al. (1982) Pilot study of threonine supplementation in human spasticitiy, Can. J. Neurol. Sci. 9:141-145.
6. Bazzano, G. et al. (1970) Monosodium glutamate: Feeding of large amounts in man and gerbils, Science 169:1208-1209.
7. Blumenkrantz, M.J. et al. (1975) Histidine supplementation for treatment of anaemia of uraemia, Br. Med. J. 2:530-535.
8. Brusilow, S.W. (1984) Arginine, an indispensable amino acid for patients with inborn errors of urea synthesis, J. Clin. Invest. 74(6):2144-2148.
9. *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*, 22nd edition, Ottawa, Can. Pharmaceutical Assoc., 1987.
10. de Haan, A. et al. (1985) Effects of potassium and magnesium aspartate on muscle metabolism and force development during short intensive static exercise, Int. J. Sports Med. 6:44-49.
11. DeLong, G.R. & T.H. Glick (1982) Ammonia metabolism in Reye syndrome and the effect of citrulline, Ann. Neurol. 11(1):53-58.

TABLE B (cont'd)
Humans After Oral Administration

TOXICOLOGICAL			
DOSE	**DURATION**	**SIDE EFFECTS**	**KNOWN GROUPS AT RISK** (Contraindications)
0.2–2.0 g	Single dose	Worsening of skin lesions	Psoriasis patients[49] (possibly)
		Nausea	
		Dizziness	

References Cited in Summary Table B (cont'd)

12. Devlin, J.T. et al. (1987) Extrapancreatic effects of L-leucine infusion in leucine-sensitive and control subjects, Metabolism 36:697–702.

13. Durelli, L. et al. (1983) The evaluation of myotonia: Evaluation of chronic oral taurine therapy, Neuol. 33:599–603.

14. Durelli, L. et al. (1982) Taurine and hyperexcitable human muscle: Effects of taurine on potassium-induced hyperexcitability of dystrophic myotonic and normal muscles, Ann. Neurol. 121:258–265.

15. Eriksson, L.S. (1985) Administration of aspartate to patients with liver cirrhosis, Clin. Nutr. (U.S.) 4(Suppl):88–96.

16. Giordano, C. et al. (1973) Histidine for treatment of uraemic anaemia, Br. Med. J. 4:714–716.

17. Gilman, A.G. et al. (eds.) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 7th edition, Toronto, Collier Macmillan Canada, Ltd., 1985, pp. 866.

18. Gore, M.E. & P.R. Salmon (1980) Chinese Restaurant Syndrome: Fact or fiction? The Lancet, Feb. 2, pp. 251–252.

19. Hagan, R.D. et al. (1982) Absence of effect of potassium-magnesium aspartate on physiologic responses to prolonged work in aerobically trained men, Int. J. Sports Med. 3:177–181.

20. Harper, A.E. (1984) Branched-chain amino acid metabolism, Ann. Rev. Nutr. 4:409–454.

21. Hayasaka, S. et al. (1985) Clinical trials of vitamin B6 and proline supplementation for gyrate atrophy of the choroid and retina, Br. J. Ophthalmol. 69:283–290.

22. Henkin, R.I. (1975) A syndrome of acute zinc loss: Cerebellar dysfunction, mental changes, anorexia, and taste and smell dysfunction, Arch. Neurol. 31:745–751.

23. Institute of Food Technologists (1987) Monosodium glutamate (MSG), Food Technology 41:143–153.

References Cited in Summary Table B (cont'd)

24. Jackson, D.V. et al. (1988) Amelioration of vincristine neurotoxicity by glutamic acid, Am. J. Med. 84:1016–1021

25. Jaeger, P. et al. (1986) Anticystinuric effects of glutamine and of dietary sodium restriction, N. Eng. J. Med. 315(18):1120–1123.

26. Jordan, M.K. et al. (1985) Preliminary support for the oral administration of valine, isoleucine and leucine for phenylketonuria, Developmental Med. & Child Neurology 27:33–39.

27. Joost, J. & E. Jarosh (1981) Glutamine: A new anticystinuric drug? Eur. Urol. 7(6):363–364.

28. Kenney, R.A. & C.S. Tidball (1972) Human susceptibility to oral monosodium L-glutamate, Am. J. Clin. Nutr. 25:140–146.

29. Korein, J. (1979) Oral L-glutamine well-tolerated (Letter), N. Eng. J. Med. 301(19):1066.

30. Korein, J. (1977) Treatment questioned in familial spasmodic torticollis (Letter), Neurology 27(9):899–900.

31. Koyuncuoglu, H. (1983) The treatment with L-aspartic acid of persons addicted to opiates, Bulletin on Narcotics 35(1):11–15.

32. Kruse, C.A. (1961) Treatment of fatigue with aspartic acid salts, Northwest Med. (June):597–603.

33. Mantovani, J. & D.C. deVivo (1979) Effects of taurine on seizures and growth hormone release in epileptic patients, Arch. Neurol. 36:672–674.

34. Mebane, A.H. (1984) L-glutamine and mania, Am. J. Psychiat. 141:1302–1303.

35. Mendell, J.R. et al. (1984) Clinical investigation in Duchenne Muscular Dystrophy: IV. Double-blind controlled trial of leucine, Muscle & Nerve 7:535–541.

36. Miyagi, K. et al. (1979) Effect of glutamine on cystine excretion in a patient with cystinuria, N. Eng. J. Med. 301(4):196–198.

37. Mofenson, H.C. et al. (1987) Acute poisonings. In: Rakel, R.E. (ed.) *Conn's current therapy*, Philadelphia, W.B. Saunders, pp. 976–1012.

38. Oetgen, W.J. (1977) The use of citrulline for the treatment of Reye's syndrome: Case reports, Milit. Med. 142(2):162–164.

39. Patten, B.M. (1988) L-Threonine and the modification of ALS (Abstract), Neurology 38(Suppl. 1):354.

40. Perry, T. & S. Hansen (1985) Interconversion of serine and glycine is normal in psychotic patients, Psychiatry Res. 15:109–113.

41. Pinals, R.S. et al. (1977) Treatment of rheumatoid arthritis with L-histidine: A randomized placebo-controlled, double-blind trial, J. Rheumatol. 4:414–418.

42. Plaitakis, A. et al. (1988) Pilot trial of branched-chain amino acids in Amyotrophic Lateral Sclerosis, Lancet i (8593):1015–1018.

43. Plaitakis, A. et al. (1988) Branched-chain amino acids in Amyotrophic Lateral Sclerosis, Lancet ii (8612):680–682.

44. Prescott, L.F. & J.A.J.H. Critchley (1983) The treatment of acetaminophen poisoning, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. 23:87–101.

References Cited in Summary Table B (cont'd)

45. Rajantie, J. et al. (1983) Oral administration of urea cycle intermediates in lysinuric protein intolerance: effect on plasma and urinary arginine and ornithine, Metabolism 32(1):49–51.

46. Rajantie, J. et al. (1980) Lysinuric protein intolerance: A two-year trial of dietary supplementation therapy with citrulline and lysine, J. Pediatrics 97:927–932.

47. Reynolds, J.E.F. (ed.), *Martindale: The Extra Pharmacopoeia*, 28th edition, London, The Pharmaceutical Press, 1982.

48. Rifkin, H. et al. L-Leucine in secondary sulfonylurea failure, Diabetes 15:222–224.

49. Roe, D.A. (1966) Taurine intolerance in psoriasis, J. Invest. Dermatol. 46:420–430.

50. Rosenblum, I. et al. (1971) Single and double-blind studies with oral monosodium glutamate in man, Toxicol. Appl. Pharmacol. 18:367–373.

51. Segal, S. & S.O. Thier (1983) Cystinuria. In: Stanbury, J.B. et al. (eds.) *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 5th ed., New York, McGraw Hill, pp. 1774–1791.

52. Schaumburg, H.H. et al. (1969) Monosodium L-glutamate: Its pharmacology and role in the Chinese Restaurant Syndrome, Science 163:826–828.

53. Shaw, D.L. et al. (1962) Management of fatigue: A physiologic approach, Am. J. Med. Sci. 243:758.

54. Stegnink, L.D. et al. (1983) Factors influencing utilization of glycine, glutamate and aspartate in clinical products. In: Blackburn, G.L. et al. (eds.) *Amino Acids: Metabolism and Medical Applications*, Boston, John Wright PSG Inc., pp. 123–146.

55. Tsujii, T. et al. (1983) The effect of taurine administration on patients with acute hepatitis. In: Kuriyama, K. et al. (eds.) *Sulfur Amino Acids: Biochemial and Clinical Aspects*, New York, Alan R. Liss, Inc., pp. 461–469.

56. Walker, M. & G.F. Gordon (1982) How to chelate yourself at home. In: *The Chelation answer (How to prevent hardening of the arteries and rejuvenate your cardiovascular system)*, New York, M. Evans & Co. Inc., pp. 129–130.

57. Waziri, R. & J. Mott (1986) Drug effects on serine metabolism in psychiatric patients, Psychiatry Res. 18:119–126.

58. Waziri, R. et al. (1984) Serine metabolism and psychosis, Psychiatry Res. 12:121.

59. Wilcox, J. et al. (1985) Metabolism of an ingested serine load in psychotic and nonpsychotic subjects, Biol. Psychiatry 20:41–49.

60. Zautcke, J.L. et al. (1986) Chinese Restaurant Syndrome: A Review, Ann. Emerg. Med. 15:1210–1213.

6. DIPEPTIDES AND COMBINATIONS OF AMINO ACIDS

Evidence was presented in various reports to show that certain combinations of free amino acids and dipeptides can potentiate pharmacological effects; hence the decision to document available data on the subject.

6.1 Intestinal Transport

For many years it was generally believed that dietary proteins must be completely hydrolyzed to amino acids in order to be absorbed into the mucosa. In the 1970s, a common transport system for dipeptides and tripeptides was characterized. This transport system was shown to play an important, if not predominant, role in the assimilation of the amino acid constituents of protein digestion. The mediated mechanism for peptide uptake, unlike that of free amino acids, is indifferent to the charge on the amino acid side chain, although it has a preference for peptides with amino acids in the L rather than the D form. The key factor determining the affinity of dipeptides and tripeptides of the transport system appears to be the structure of the amino acid in the N-terminal position. Amino acids in peptide linkage are no longer subject to the effects of low pH, solubility, ionic charge, and competition for receptor sites; therefore, they are absorbed more quickly.

In the mucosal cytoplasm, there are several peptide hydrolases that hydrolyze peptides with two to four amino acid residues, the dipeptidases having the greatest activity and the aminotripeptidases having lesser activity. Thus, amino acids produced as a result of intracellular hydrolysis, as well as the free amino acids absorbed from the lumen, are transported to the portal circulation.

6.2 Peptide Uses in Nutrition

The nitrogen source of some formula diets is provided as free amino acids. It has been shown that the substitution of free amino acids with dipeptides or tripeptides would have several advantages, such as enhancement of amino acid absorption, reduction of hypertonicity, and improvement in stability and solubility for amino acids such as tryptophan, histidine, and threonine.[1]

Absorption of alpha-amino nitrogen from the dipeptide glycyl-L-alanine or from the tripeptide L-alanyl-glycyl-glycine has been shown to be superior to absorption from glycine administered as the free amino acid.[16] The use of peptide mixtures as the nitrogen source in elemental diets has been advocated by many investigators.

Cysteine and tyrosine are essential amino acids with limited solubility. Dipeptides, such as L-alanyl-L-tyrosine, have been shown to be well absorbed in animal models.[6] The use of cysteine and tyrosine dipeptides in parenteral nutrient solutions for administration to infants, as well as adults, has been investigated.

6.3 Dipeptides as Food Additives

6.3.1 Aspartame

Aspartame (N-L-α-aspartyl-L-phenylalanine-l-methyl ester) is 180 to 200 times as sweet as sucrose. Its use as a sweetening agent (flavour enhancer) in foods and beverages was approved in Canada in 1981 after extensive investigations concerning potential toxicity. The acceptable daily lifetime intake (ADI) in Canada was set at 40 mg/kg, in concurrence with that established by the FAO/WHO Joint Expert Committee.

Aspartame is unstable above 30°C. A loss in sweetness is associated with the appearance of its cyclized product, diketopiperazine, in foods or drinks exposed to heat. The safety of this derivative has been investigated as well.

At the U.S. Centers for Disease Control an extensive evaluation of all reports of adverse reactions to aspartame has been made. No relationship between aspartame intake and the reported symptoms was observed. Reports that aspartame can be a factor in triggering headache were not supported in a recent controlled study.[14] Aspartame is not considered to be a health risk,[10] especially at the levels consumed by the average Canadian.

A recent survey in Canada concerning aspartame intake has shown that 45 percent of Canadians consume aspartame-sweetened beverages or foods, and that the average amount consumed is only 2 to 3 mg/kg/d depending on the season.[8] Even those in the 5 percent of the population with the highest intake average only 25 percent of the ADI. Children and diabetics are postulated to be the groups with the greatest potential for excessive intake of aspartame, yet the probability of exceeding the ADI is considered to be low. The pregnant woman is considered to be at risk only if she is homozygous for PKU.[11]

The intake of aspartic acid and phenylalanine, the components of aspartame, from dietary proteins is shown to average 13 g/d for a 70 kg man (see Summary Tables A and B). This amounts to 186 mg/kg/d for the 70 kg adult, or 260 mg/kg/d for the 50 kg adult or teenager; thus, 4 to 8 times the ADI for aspartame is obtained from the hydrolysis of dietary protein to aspartic acid and phenylalanine. Currently, aspartame contributes 1 percent or less of the total intake.

6.3.2 Salt Substitute

A dipeptide (ornithinyl-L-taurine) that tastes like salt has been discovered recently by Japanese food chemists. Like aspartame, this dipeptide breaks down under heat, losing its salty flavour.

6.4 Dipeptides, Complexes, and Unusual Combinations of Amino Acids Used as Drugs

6.4.1 Arginine Pyroglutamate (Adjuvant)

Pyroglutamic acid (pyrrolidone carboxylic acid, PCA) is a cyclic derivative of glutamic acid present in free form in the mammalian brain. It has been shown to act as a carrier and to increase the uptake of amino acids in the liver, brain, and kidney of the rat. In children of short stature (n=17), administration of arginine pyroglutamate (3 g/d) for three days was shown to produce a statistically significant increase in serum GH concentration.[17]

6.4.2 Arginine Pyroglutamate Plus Lysine

Administration of arginine pyroglutamate (1.2 g) plus lysine HCl (1.2 g) to adult males resulted in a marked increase in plasma GH concentration. This increase was much more marked than administration of either arginine, pyroglutamate, or lysine HCl alone.[9]

6.4.3 Arginine Aspartate (Sargenor)

This complex has been used in European countries for many years for several therapeutic uses, such as to treat asthenia resulting from use of neuroleptics,[13] to increase athletic performance,[15] to treat male infertility,[7] and to treat the elderly,

especially where there is cardiovascular pathology[2]. Administration of arginine-aspartate (approximately 3 g/d) has been shown to increase oxygen consumption and promote anabolic effects leading to rapid recuperation.[15]

Arginine-aspartate (250 mg/kg/d) orally for one week produced an increase in sleep-related GH and prolactin secretion in normal male volunteers.[4]

6.4.4 Arginine-Lysine Pyrrolidon Carboxylate (Lisargin)

The incidence of recurrent respiratory diseases was shown to be significantly lower ($p<0.005$) in a group of children ($n=108$) between one and eight years of age that received Lisargin (2 g/d) compared to a control group that received placebo.[3]

6.4.5 N-acetyl-aspartyl Glutamic Acid (NAAGA)

The efficacy and tolerability of a new antiallergic nasal solution containing the magnesium salt of NAAGA was compared with disodium cromoglycate, 2% solution, in a double-blind crossover clinical trial with patients ($n=34$) allergic to house dust. Results showed that nasal obstruction and other symptoms of allergic rhinitis improved significantly in the NAAGA-treated group.[5]

6.4.6 Amino Acids Plus Salts of Aspartic Acid

One hour prior to a vigorous workout, a combination of arginine (4 g), ornithine (2 g), DL-phenylalanine (1.6 g), K aspartate acid (1 g) and Mg aspartate acid (1 g) is recommended by some to be taken as "the ultimate body builder."[12]

6.4.7 Carnitine Plus Branched-Chain Amino Acids

A combination of carnitine, leucine, isoleucine, valine, and aspartic acid, together with vitamins, magnesium, and citrate, has been advertised for "The Muscle Connection," but no daily dosage was provided.[12]

6.4.8 Sustained Release Amino Acid Formulas

A combination of free-form and dipeptide and tripeptide amino acids with sustained release action is said to allow amino acids "to reach the muscles when they're needed, for maximum metabolic gains."[12]

REFERENCES CITED IN SECTION 6

1. Adibi, S.A. (1983) Amino acid and peptide absorption in human intestine: Implications for enteral nutrition. In: Blackburn, G.L. et al. (eds.) *Amino Acids: Metabolism and Medical Applications*, Boston, John Wright PSG Inc., pp. 255–263.

2. Aron, M. (1970) Utilisation du Sargénor en milieu gériatrique, intérêt spécial en pathologie cardio-vasculaire, Vie Méd. 51:3717–3721.

3. Baldini, G. et al. (1987) Clinical evaluation of the treatment of recurrent infections of the respiratory tract in paediatrics by the association arginine-lysine pyrrolidon carboxylate (Lisargin), Clin. Trials J. 24(5):391–403.

4. Besset, A. et al. (1982) Increase in sleep-related GH and Prl secretion after chronic arginine aspartate administration in man, Acta Endocrinol. 99:18–23.

5. Blamoutier, J. & J. Luyckx (1988) A double-blind cross-over study comparing N-acetyl-aspartyl glutamic acid (NAAGA) with disodium cromoglycate (DSCG) in the treatment of perennial allergic rhinitis, Acta Therapeutica 14:145–157.

6. Daabees, T.T. & L.D. Stegink (1979) L-Alanyl-L-tyrosine as a tyrosine source during total parenteral nutrition: Infusion at 0.5 and 3 mmoles/kg/day in adult rats, Ped. Res. 13(8): 894–898.

7. De Aloysio, D. et al. (1982) The clinical use of arginine aspartate in male infertility, Acta Europaea Fertilitatis 13(3):133–167.

8. Heybach, J.P. & C. Ross (1989) Aspartame consumption in a representative sample of Canadians, J. Can. Dietetic Assoc. 50(3):166–170.

9. Isidori, A. et al. (1981) A study of growth hormone release in man after oral administration of amino acids, Curr. Med. Res. Opin. 7:475–481.

10. Lehmann, A and A. Hamberger (1988) The sweetener aspartame: A health risk? Lakartidningen 85(30–31):2453–2454.

11. London, R.S. (1988) Saccharin and aspartame: Are they safe to consume during pregnancy? J. Reprod. Med. 33(1):17–21.

12. *MuscleMag International*, Kennedy, R. (ed.), Brampton, Ont., Body Sculpture Barbell Co. Ltd., monthly in 1988.

13. Paillot, M. et al. (1971) Traitement de l'asthènie physique et psychique due aux neuroleptiques, Psychol. Méd. 3:301–311.

14. Schiffman, S.S. et al. (1987) Aspartame and susceptibility to headache, New Eng. J. Med. 317:1181–1185.

15. Schmid, P. et al. (1980) Effect on performance and metabolic changes during long-term stress under arginine aspartate, Leistungssport 30(6):486–495.

16. Silk, D.B.A. (1977) Amino acid and peptide absorption in man. In: *Ciba Found. Symp.* (50):15–29.

17. Vita, F. et al. (1987) Effects of arginine pyroglutamate (adjuvant) on growth hormone in children, Clin. Trials J. 24(5):387–390.

Appendix A

NAMES AND AFFILIATIONS OF MEMBERS OF THE EXPERT ADVISORY COMMITTEE

CHAIRMAN

G. Harvey Anderson
M.Sc., Ph.D.

Professor and Chairman
Department of Nutritional Sciences
University of Toronto
150 College Street
TORONTO, Ontario
M5S 1A8

MEMBERS

John Brosnan
B.Sc., M.Sc. Biochem., Ph.D.

Professor of Biochemistry
Memorial University
ST. JOHN'S, Newfoundland
A1B 3V6

John Hoffer
Ph.D., M.D., FRCPC

McGill Nutrition and Food Sciences Center
Royal Victoria Hospital
687 avenue des Pins ouest
MONTRÉAL, Quebec
H3A 1A1

Janice L. Johnston
M.Sc., R.D., Ph.D.

Associate Professor
Department of Foods and Nutrition
Faculty of Home Economics
University of Alberta
308 Home Economics Building
EDMONTON, Alberta
T6G 2M8

Lawrence A. Leiter
M.D., FRCPC, FACP

Endocrinology and Metabolism
Toronto Western Hospital
Med-West Center, 2nd Floor
750 Dundas Street West
TORONTO, Ontario
M6J 3S3

G.S. Pandey
Ph.D.

Past President
Canadian Health Food
Association
304–8700 Ackroyd
RICHMOND, British Columbia
V6X 3G2

Noor Sayem
Ph.D.

Sayem, Inc.
Groupe Conseil
1818, route de l'Aéroport
SAINTE-FOY, Quebec
G2E 3L9

SECRETARIAT

Dorothy M. Horwood
M.Sc., Ph.D.

Medical Sciences Advisor
Drug Evaluation Division
Bureau of Nonprescription Drugs
Place Vanier, Tower "B"
333 River Road
VANIER, Ontario
K1A 1B8

Santé et Bien-être social Canada
Health and Welfare Canada
Canada

RAPPORT
DU COMITÉ CONSULTATIF D'EXPERTS
SUR LES ACIDES AMINÉS

DÉCEMBRE 1989

Santé et Bien-être social Canada
Août 1990

DD-90-10

La préparation de ce rapport a été parrainée par la Direction des médicaments, Direction générale de la protection de la santé, ministère de la Santé et du Bien-être social. Les avis et les recommandations formulés dans le présent document reflètent ceux des auteurs et pas nécessairement ceux du Ministère.

© Ministre d'Approvisionnements et Services Canada

1990

N° de catalogue H42-2/40-1990

ISBN 0-662-57742-6

MEMBRES

M. G. Harvey Anderson, président
M. John Brosnan
Dr John Hoffer
Mme Janice Johnston
Dr Lawrence Leiter
M. G.S. Pandey
Mme Noor Sayem

Mme Dorothy Horwood, secrétaire administrative

CONSULTANTS

Dr R.A. Armstrong, Direction générale de la protection de la santé
Mme M.C. Cheney, Direction générale de la protection de la santé
M. B. Huston, Direction générale de la protection de la santé
Mme Nora Lee, Direction générale de la protection de la santé
M. G. Sarwar, Direction générale de la protection de la santé

CONFÉRENCIERS INVITÉS

M. David Rowland, Canadian Nutrition Institute
M. Simon Young, Université McGill

TABLE DES MATIÈRES

Page

Avant-propos viii

1. INTRODUCTION 1

1.1 Revue des questions à résoudre 1

1.2 Membres du Comité et réunions 1

1.3 Aspects réglementaires 2

1.3.1 Considérations d'ordre général 2

1.3.2 Les acides aminés en tant que médicaments 2

1.3.3 Programme d'accès aux drogues de traitement d'urgence 3

1.3.4 Les acides aminés ajoutés aux aliments 3

1.3.4.1 Les aliments pour usages nutritionnels précis 3

1.3.4.2 Les laits maternisés 3

1.3.4.3 Les viandes et volaille artificielles et les allongeurs de produits des viandes et de la volaille 3

1.3.4.4 Les mélanges d'acides aminés 4

1.3.5 Les acides aminés en tant qu'additifs alimentaires 4

1.4 Attributions du Comité 4

1.5 Examen de la documentation 5

2. EXAMEN DES RÉPONSES À LA LETTRE DE RENSEIGNEMENTS N^{O} 710 6

2.1 L'Ordre des chimistes du Québec 6

2.2 Association des citoyens avisés pour la médecine préventive 6

2.3 Thorne Research Canada 7

2.4 Institut national de nutrition 7

2.5 M. D. Rowland, Canadian Nutrition Institute 8

2.6 M. Simon Young, professeur adjoint, Université McGill 9

3. RÉSUMÉ DES RECOMMANDATIONS 10

3.1 Considérations d'ordre métabolique 10

3.2 Considérations d'ordre nutritionnel 10

3.3 Considérations relatives à l'innocuité 11

3.4 Considérations d'ordre thérapeutique 11

TABLE DES MATIÈRES (suite)

Page

4. RÉSUMÉS DES RAPPORTS DU COMITÉ SUR LES ACIDES AMINÉS QUI FIGURENT DANS LA LETTRE DE RENSEIGNEMENTS N^{O} 685 13

4.1 Arginine et ornithine 13
4.2 Lysine 14
4.3 Méthionine 15
4.4 Phénylalanine et tyrosine 16
4.5 Tryptophane 18
4.6 Carnitine 19
4.7 Autres considérations 20
4.8 Conclusions 21

Tableau de compilation A : Résumé des effets des acides aminés chez les humains après administration orale .. 22

Renvois du tableau de compilation A 26

5. RÉSUMÉS DES RAPPORTS PORTANT SUR D'AUTRES ACIDES AMINÉS 32

5.1 Acide aspartique et asparagine 32
5.2 Acides aminés à chaîne ramifiée 32
5.3 Citrulline 33
5.4 Cystéine et cystine 34
5.5 Acide glutamique 35
5.6 Glutamine 36
5.7 Histidine 36
5.8 Proline et hydroxyproline 37
5.9 Sérine 38
5.10 Taurine 39
5.11 Thréonine 39

Tableau de compilation B : Résumé des effets des acides aminés chez les humains après administration orale .. 42

Renvois du tableau de compilation B 46

TABLE DES MATIÈRES (suite)

Page

6. DIPEPTIDES ET ASSOCIATIONS D'ACIDES AMINÉS 51

6.1 Absorption intestinale 51

6.2 Utilisations des peptides dans la nutrition 51

6.3 Les dipeptides en tant qu'additifs alimentaires 52

6.3.1 Aspartame 52
6.3.2 Substitut du sel 53

6.4 Dipeptides, complexes et associations non courantes d'acides aminés utilisés comme médicaments 53

6.4.1 Pyroglutamate d'arginine (adjuvant) 53
6.4.2 Pyroglutamate d'arginine et de lysine 53
6.4.3 Aspartate d'arginine (Sargénor) 54
6.4.4 Carboxylate d'arginine lysine pyrrolidon (Lisargin) 54
6.4.5 N-acétyl-aspartyl acide glutamique 54
6.4.6 Acides aminés avec sels d'acide aspartique 54
6.4.7 Carnitine avec acides aminés à chaîne ramifiée 55
6.4.8 Formules d'acides aminés à action prolongée 55
Renvois cités au chapitre 6 55

Annexe A — Nom et affiliation des membres du Comité consultatif d'experts 57

AVANT-PROPOS

Depuis la rédaction de ce rapport, l'utilisation de suppléments de L-tryptophane a été liée aux États-Unis à une rare maladie du sang appelée syndrome d'éosinophilie myalgique (SEM). À la mi-juin 1990, on avait déjà signalé aux *Centers for Disease Control* américains plus de 1 500 cas, et recensé 24 décès associés. Les États-Unis avaient enregistré une chute des ventes et lancé un rappel général.

Au Canada, on n'a confirmé que 11 cas de SEM. À une exception près, les personnes en cause avaient obtenu le L-tryptophane auprès de sources américaines. Au Canada, on ne peut se procurer de L-tryptophane sous forme de produit à ingrédient unique que par ordonnance et, jusqu'ici, le seul produit de ce genre dont la vente est autorisée n'a pas été lié au SEM.

Le SEM se caractérise par une myalgie et une faiblesse intenses, des ulcères de la bouche, un taux sanguin élevé d'éosinophiles (type de globule blanc), ainsi qu'une concentration urinaire accrue de neurotoxines dérivées des éosinophiles et une activité augmentée des enzymes sériques de la fonction hépatique. Certains ont d'abord pensé que le SEM pouvait être causé par un contaminant, mais les recherches poussées en laboratoire n'ont pu identifier un responsable. D'autres ont suggéré que le syndrome pouvait être attribuable à une accumulation anormale de métabolites du tryptophane. Les malades qui développent des réactions toxiques au tryptophane présentent peut-être des erreurs innées du métabolisme du tryptophane qui ne sont pas reconnues pendant l'apport alimentaire normal de tryptophane. Même si l'association du SEM et de l'ingestion orale de L-tryptophane a été reconnue pour la première fois au Nouveau-Mexique en octobre 1989, il se pourrait que des cas analogues se soient produits pendant plusieurs années sans qu'un rapprochement ait été fait avec le L-tryptophane.

1. INTRODUCTION

1.1 Revue des questions à résoudre

Tel que mentionné dans la lettre de renseignements n° 710 du 20 mai 1986, la Direction générale de la protection de la santé (DGPS) considère que l'information scientifique connue ne permet pas d'établir un accord sur les concentrations efficaces ou sécuritaires des acides aminés isolés, quand ces concentrations dépassent celles contenues dans les protéines mixtes consommées par le Canadien moyen. La Direction générale a pris conscience d'une vaste promotion des acides aminés isolés pour des usages compris dans la définition d'un médicament de la *Loi sur les aliments et drogues*. L'importante base de données concernant la toxicité de certains acides aminés isolés chez les animaux de recherche justifie les préoccupations concernant l'usage non réglementé de ces acides aminés chez les humains.

La première étape a donc consisté à donner un statut de drogue nouvelle à sept acides aminés (l'arginine, l'ornithine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, le tryptophane et la tyrosine) de même qu'à la carnitine, qui ont tous des possibilités d'actions thérapeutiques. La DGPS a ensuite sollicité des présentations qui corroboreraient l'efficacité et l'innocuité de ces substances selon le mode d'emploi proposé. Toutefois, la DGPS n'a reçu aucune présentation confirmant par des données convaincantes les allégations faites pour quelque produit que ce soit.

1.2 Membres du Comité et réunions

Par conséquent, la DGPS a mis sur pied un Comité consultatif d'experts afin de procéder à l'examen de l'information disponible et d'émettre une opinion sur le sujet. Les sept membres du Comité ont été désignés par différents organismes canadiens. Leurs nom et affiliation figurent à l'annexe A. Le Comité a tenu trois réunions de deux jours, soit en juin 1987, en janvier 1988 et en mai 1988.

1.3 Aspects réglementaires

1.3.1 Considérations d'ordre général

Toutes les substances vendues pour ingestion par les humains sont soumises à des règlements, soit en tant qu'aliments, soit en tant que médicaments, en vertu de la *Loi* et des *Règlements sur les aliments et drogues*. Les règlements concernant la pureté, l'efficacité et les bonnes pratiques de fabrication s'appliquent à la fois aux aliments et aux médicaments, de même que les différents articles et directives relatifs aux taux d'impuretés permis. Dans le cas des aliments, la publicité trompeuse et les allégations thérapeutiques sont interdites. Pour ce qui est des médicaments, l'usage prévu doit être précisé, de même que le mode d'emploi, les renseignements concernant l'innocuité et l'efficacité, et les normes de pharmacopée.

Certaines substances peuvent être vendues à la fois comme aliment et comme médicament. C'est le cas des vitamines, des minéraux et des huiles contenant des acides gras essentiels, qui sont présents dans les aliments, mais qui sont considérés comme des médicaments lorsqu'ils sont isolés, mis sous forme de capsules ou de comprimés et vendus à titre de suppléments alimentaires, selon une posologie recommandée. Les allégations permises dans le cas des éléments nutritifs essentiels se limitent à quelques énoncés comme « un facteur de préservation d'une bonne santé ».

1.3.2 Les acides aminés en tant que médicaments

Il existe toute une gamme d'acides aminés isolés et purifiés. Ces préparations sont produites en grande quantité depuis les années 70 et prennent la place des hydrolysats de protéines, comme source d'acides aminés, dans les solutions pour alimentation parentérale. Ces solutions fournissent toute une gamme d'acides aminés essentiels et non essentiels, dans des proportions à peu près égales à celles que l'on retrouve dans les protéines alimentaires.

Quelques acides aminés isolés, comme le tryptophane et la phénylalanine, ont déjà été considérés comme des drogues de recherche pour usages oraux précis. Ce n'est donc pas la première fois que des acides aminés reçoivent le statut de drogue nouvelle. En 1986, le Bureau des médicaments humains prescrits a accordé un avis de conformité relativement à l'usage du tryptophane en tant qu'appoint thérapeutique dans le traitement des troubles affectifs. La méthionine a été ajoutée à des préparations de vitamines et de minéraux et à des préparations digestives en tant que « facteur lipotrope ».

1.3.3 Programme d'accès aux drogues de traitement d'urgence

À la demande d'un médecin, la DGPS peut autoriser l'usage de n'importe quel acide aminé pour un traitement reconnu chez un patient donné. Les acides aminés isolés les plus en demande chez les médecins sont le L-tryptophane en tant que somnifère et la L-lysine pour le traitement des symptômes des infections herpétiques.

1.3.4 Les acides aminés ajoutés aux aliments

Conformément aux parties B et D des *Règlements sur les aliments et drogues*, les acides aminés peuvent être ajoutés aux aliments suivants, généralement dans le but d'augmenter la valeur protéique, une mesure de la qualité et de la quantité des protéines dans les aliments.

1.3.4.1 Les aliments pour usages nutritionnels précis

Il est permis d'ajouter des acides aminés aux formules de diète liquide et aux produits modifiés quant à leur teneur en protéines, destinés à combler les besoins nutritionnels précis de certains malades. Ces produits ne peuvent pas être annoncés au grand public.

1.3.4.2 Les laits maternisés

On peut ajouter aux laits maternisés des acides aminés normalement présents dans les protéines alimentaires, afin d'obtenir une qualité proche de celle de la caséine, à des concentrations n'excédant pas le minimum requis pour atteindre ce but. Les protéines peuvent être ajoutées sous forme d'acides aminés isolés, d'hydrolysats de protéines ou d'un mélange. Des acides aminés non protéiques peuvent être ajoutés aux concentrations qui se retrouvent normalement dans le lait maternel.

1.3.4.3 Les viandes et volaille artificielles et les allongeurs de produits des viandes et de la volaille

On peut améliorer la qualité des protéines végétales utilisées dans ces produits par l'addition de quantités limitées d'acides aminés afin de se conformer à la valeur protéique minimale.

1.3.4.4 Les mélanges d'acides aminés

Les mélanges d'acides aminés vendus en tant que suppléments de protéines ou d'acides aminés, et qui ont une valeur protéique minimale de 20, peuvent se composer d'acides aminés isolés.

1.3.5 Les acides aminés en tant qu'additifs alimentaires

Les acides aminés peuvent être utilisés en tant qu'additifs alimentaires dans les cas suivants :

- la L-cystéine comme conditionnant pour la pâte,
- la L-leucine comme lubrifiant dans les comprimés d'aspartame (3 p. 100 par poids), et
- la glycine comme agent chélateur dans les monoglycérides et les diglycérides.

1.4 Attributions du Comité

Tel que mentionné dans la lettre de renseignements nº 710, le Comité a été créé dans le but d'étudier l'information accessible et d'émettre une opinion concernant :

a) les effets métaboliques de la consommation de suppléments d'acides aminés, en préparation simple ou en association;

b) les risques associés à l'usage des acides aminés, en préparation simple ou en association; et

c) la concentration à laquelle chacun des acides aminés qui figurent dans la lettre de renseignements nº 685 peut être consommé sans effets pharmacologiques ou toxiques, particulièrement pendant une longue période.

En établissant ses attributions, le Comité a convenu de décrire les acides aminés ou les associations d'acides aminés, en fonction de leur métabolisme et de leurs propriétés nutritionnelles, pharmacologiques et toxicologiques. Par conséquent, il a décidé de limiter ses recommandations à l'innocuité et à l'efficacité des acides aminés isolés, laissant à la DGPS la responsabilité de déterminer le statut réglementaire approprié dans chacun des cas.

1.5 Examen de la documentation

Le président a décidé que la responsabilité d'obtenir au besoin des documents scientifiques et médicaux supplémentaires serait laissée à chacun des membres qui aurait accès à ces documents à cause de son expertise dans le domaine. Toutefois, la DGPS a assumé les coûts supplémentaires entraînés par les recherches en direct sur ordinateur.

2. EXAMEN DES RÉPONSES À LA LETTRE DE RENSEIGNEMENTS Nº 710

Le Comité a procédé à l'examen des présentations écrites personnelles, ou provenant de représentants d'organismes. On trouvera ci-dessous un résumé des opinions exprimées.

2.1 L'Ordre des chimistes du Québec

Cet organisme se préoccupe depuis plusieurs années de la vente des acides aminés sur la base d'allégations qui sont difficiles à évaluer et qui incitent le consommateur à acheter inutilement des produits coûteux. Certains craignent que cette pratique n'entraîne des surdosages. Croyant que le public a besoin d'être informé, l'organisme préconise notamment que les étiquettes des produits contenant des acides aminés portent des mises en garde et des avertissements. Il souligne que ces substances présentent des dangers pour les personnes souffrant de phénylcétonurie ou de syndromes de malabsorption, de même que pour les adultes et les enfants atteints de malnutrition, et ajoute que les acides aminés peuvent avoir des effets métaboliques nocifs et devraient être classés parmi les médicaments, même si certains les considèrent comme des « produits naturels ».

2.2 Association des citoyens avisés pour la médecine préventive

L'Association a mis en question le bien-fondé de restreindre la disponibilité des acides aminés sous forme libre. Elle s'est aussi objectée à leur classification comme « médicaments » ou « drogues nouvelles ». On attire l'attention sur les activités de la DGPS en ce qui a trait à ces substances. À la lumière des renseignements disponibles au moment de la rédaction du document (1986), on décrit un nombre d'acides aminés sous forme libre ainsi que leur effet sur le corps humain en bonne santé, malade ou blessé. Un acide aminé (L-arginine, par exemple) peut être produit dans le système et par conséquent être considéré comme « non essentiel » sous forme de supplément; toutefois, le taux de synthèse est très important. On cite plusieurs cas où le corps a besoin d'une quantité additionnelle de certains acides aminés dans des

conditions précises et adéquatement fournis lorsque ces derniers sont sous forme libre. Étant donné qu'il n'y a aucune garantie de biodisponibilité, un apport « adéquat » de protéines ne garantit pas un montant suffisant d'acides aminés lorsque : *a)* la digestion et l'absorption ne sont pas idéales, ou *b)* qu'il y a maladie ou traumatisme. L'Association insiste sur la liberté de choix du consommateur et du médecin traitant.

2.3 Thorne Research Canada

Les représentants de cette société décrivent plusieurs effets favorables des acides aminés et affirment leur faible toxicité lorsqu'utilisés à des doses raisonnables ou prescrites. Ils croient toutefois que leur usage devrait être confié exclusivement à des professionnels dûment qualifiés. Parmi la documentation soumise, on trouve des extraits d'un texte de biochimie de V. Rodwell; un papier concernant l'administration à l'enfant du tryptophane comme hypnotique, de Yogman et Zeisel, publié dans le *New England Journal of Medicine* (1983); et divers articles écrits par les membres d'un groupe de recherche sur les allergies.

2.4 Institut national de nutrition

Les porte-parole de cet organisme soulignent que l'apport quotidien de protéines recommandé pour les Canadiens comble plus qu'adéquatement les besoins en acides aminés et que la teneur en protéines du régime de la plupart des Canadiens excède les niveaux recommandés. Il leur semble donc inapproprié et potentiellement dangereux de permettre à des entreprises commerciales de promouvoir la nécessité des suppléments d'acides aminés pour atteindre les niveaux quotidiens requis. Dans les cas où la consommation des protéines est inadéquate, il serait, selon eux, plus logique et moins risqué d'augmenter l'apport de protéines dans l'alimentation plutôt que de faire usage de suppléments d'acides aminés. Les conditions nécessitant l'administration d'acides aminés devraient être surveillées de près par un médecin. Ils soulignent que l'auto-médication avec des suppléments d'acides aminés devrait être déconseillée. La publication de la DGPS intitulée *Recommandations sur la nutrition* (1990) contient un chapitre bien étayé sur les besoins en protéines.

* * *

Les conférenciers invités suivants ont présenté des points de vue différents ou ont renforcé les opinions déjà émises.

2.5 M. D. Rowland, Canadian Nutrition Institute

M. Rowland a affirmé que les acides aminés ne sont pas des médicaments et que « l'allégation ne fait pas le médicament ». Il a suggéré que les suppléments d'acides aminés soient remis sur le marché et que les allégations concernant leurs effets bénéfiques sur la santé soient permises jusqu'à ce qu'elles soient réfutées. Il affirme qu'il est faux de prétendre que les carences en acides aminés sont rares et croit que les besoins diffèrent en raison des caractéristiques biochimiques de chaque individu.

On croit, a-t-il dit, que les suppléments d'acides aminés n'agissent que s'il existe un besoin métabolique. Par exemple, un acide aminé précurseur spécifique pourrait être nécessaire dans les cas d'anxiété causée par l'absence d'un neurotransmetteur. M. Rowland a affirmé que les éléments nutritifs sont naturels et ne possèdent pas les caractéristiques des médicaments, et ajoute que si les acides aminés isolés sont des « médicaments », les hydrates de carbone isolés, comme le sucre, en sont aussi. Étant donné le nombre restreint des études comparatives portant sur les acides aminés, et à cause des limites des méthodes d'évaluation scientifique, il suggère de prendre en considération les études empiriques et épidémiologiques, les doses létales médianes (LD_{50}) qui figurent dans les publications, de même que les témoignages des consommateurs. Si les acides aminés ne présentent pas de risques, il n'y a aucune raison d'en priver les consommateurs, dit-il, ceux-ci étant capables de juger si la consommation de ces substances augmente leurs réserves d'énergie. Il préconise donc la liberté de choix dans un marché autoréglementé.

Ses arguments en faveur du libre accès aux produits contenant des acides aminés isolés se résument comme suit.

a) Les acides aminés sont semblables aux vitamines et par conséquent ne sont pas toxiques.

b) Les consommateurs ont un libre accès à des substances plus dangereuses, comme les cigarettes et l'alcool.

c) Il est possible d'aider le consommateur à faire des choix judicieux.

d) Si un produit ne lui procure pas les effets favorables escomptés, le consommateur cessera de l'acheter.

2.6 M. Simon Young, professeur adjoint, Université McGill

M. Young a joint au texte de sa présentation 21 références à des documents scientifiques et médicaux. Il a cité des données démontrant que les acides aminés pouvaient avoir des effets fondamentalement différents selon qu'ils sont ingérés isolément ou absorbés comme composants d'un régime alimentaire équilibré. Il a décrit les effets pharmacologiques des D-isomères, de même que des altérations dans la synthèse des neurotransmetteurs et des changements de comportement chez les animaux. Il a été démontré, dit-il, que les taux plasmatiques concomitants des acides aminés neutres à large configuration, ainsi que la quantité d'hydrates de carbone dans le régime alimentaire et, par conséquent, les taux plasmatiques d'insuline, expliquent les variations dans les taux plasmatiques et cérébraux des acides aminés, ingérés isolément ou dans les aliments.

M. Young a mentionné que le trytophane a été utilisé comme médicament dans le traitement de troubles affectifs, de la douleur et de l'agressivité, et qu'il a aussi été employé comme hypnotique. Même si l'incidence des réactions indésirables est faible, il recommande la prudence pour certains groupes de la population chez qui l'ingestion de fortes doses d'acides aminés pourrait présenter un danger, soit les personnes traitées aux inhibiteurs de la monoamine-oxydase, les personnes souffrant d'une irritation de la vessie, les diabétiques et les femmes enceintes. Des doses relativement faibles de phénylalanine (1 g/j) peuvent entraîner, dit-il, des taux plasmatiques inadmissibles pour une femme enceinte. Il souligne que les indications formelles des acides aminés isolés sont rares et qu'en l'absence d'effets bénéfiques établis, les risques, même faibles, rendent inacceptable le rapport risque-avantage.

3. RÉSUMÉ DES RECOMMANDATIONS

3.1 Considérations d'ordre métabolique

L'ingestion à jeun d'acides aminés isolés peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques de beaucoup de ces acides. Toutefois, l'administration répétée de doses excessives de la plupart des acides aminés peut entraîner une stimulation des systèmes enzymatiques des voies cataboliques. Il s'agit là d'un phénomène d'adaptation à l'augmentation des doses qui se traduit par une réduction de la formation des acides aminés et de leurs métabolites toxiques et qui rend imprévisibles les effets physiologiques de l'ingestion des acides aminés isolés. Il a donc été convenu que la consommation de protéines constitue la meilleure façon de combler les besoins en acides aminés essentiels. En tant que composants des aliments, les acides aminés provenant des protéines sont absorbés plus lentement, ce qui permet de maintenir l'équilibre homéostatique.

3.2 Considérations d'ordre nutritionnel

Il a été démontré que l'apport quotidien moyen d'acides aminés chez l'adulte qui consomme le régime alimentaire type des Canadiens dépasse de beaucoup les besoins quotidiens en chacun des acides aminés essentiels. Il n'existe pas le moindre indice de carence en protéines ou d'un besoin en suppléments d'acides aminés isolés chez les Canadiens moyens en bonne santé. Dans les cas de carence en protéines, il a été convenu que la meilleure solution serait l'ingestion de protéines de sources alimentaires. Les aliments protéiques fournissent tous les acides aminés dans les proportions nécessaires pour que la synthèse des protéines se fasse normalement.

On a noté que les besoins quotidiens en acides aminés essentiels ont été établis, par le passé, sur la base d'études de l'équilibre azoté. Il semble, selon les études plus récentes, que les taux établis chez l'adulte seraient trop bas. Toutefois, même si l'apport recommandé de chacun des acides aminés était doublé, la teneur et la qualité des protéines trouvées dans le régime alimentaire des Canadiens fourniraient plus que la quantité nécessaire d'acides aminés.

3.3 Considérations relatives à l'innocuité

Il existe une vaste base de données sur la toxicité des acides aminés isolés chez les animaux de recherche. Même si on possède peu de preuves que les mêmes effets se produisent chez les humains, il est permis d'avoir des appréhensions. L'information tirée de la documentation écrite rassemblée dans les tableaux de compilation A et B démontre que les acides aminés non essentiels (non indispensables) sont moins toxiques que les acides aminés essentiels (indispensables). Toutefois, il n'existe à peu près pas d'études comparatives portant sur l'administration prolongée de fortes doses d'acides aminés (équivalant aux doses toxiques administrées aux animaux). Les études connues suggèrent qu'à cause des adaptations métaboliques, la plupart des acides aminés, à l'exception peut-être du tryptophane, sont remarquablement peu dangereux lorsqu'administrés à des personnes normales et en bonne santé. Par conséquent, il est probable que la consommation de suppléments de chacun des acides aminés, à des quantités égales à l'apport quotidien moyen du régime alimentaire type des Canadiens, constituerait une dose admissible d'acides aminés isolés, si ajoutés au régime alimentaire quotidien et consommés tout au cours de la journée (à l'exception peut-être du tryptophane).

Par ailleurs, il n'a pas été démontré que de tels suppléments seraient sans danger à long terme. De plus, il convient de souligner que les acides aminés isolés ne doivent être administrés que sur ordonnance médicale aux femmes enceintes, aux jeunes enfants, aux personnes atteintes de dysfonctionnement rénal (comme les personnes âgées), aux diabétiques, ainsi qu'aux personnes souffrant de troubles hépatiques ou d'erreurs innées du métabolisme.

3.4 Considérations d'ordre thérapeutique

Les considérations d'ordre métabolique susmentionnées permettent de mettre en doute l'efficacité des acides aminés en tant qu'agents thérapeutiques. D'après la « théorie des précurseurs », l'augmentation des taux plasmatiques et tissulaires des acides aminés qui jouent le rôle de précurseurs des amines biogéniques et des hormones entraînerait une stimulation des voies de synthèse. Cette stimulation ferait augmenter la concentration de ces puissants composés, provoquant des actions pharmacologiques et les effets bénéfiques désirés. Il semble que ce phénomène se confirme à court terme. À long terme, toutefois, l'administration de doses répétées d'acides aminés isolés stimulerait les systèmes enzymatiques cataboliques, ce qui réduirait ou inhiberait les effets pharmacologiques désirés. Certains acides aminés ne seraient donc d'aucune utilité en tant qu'agents thérapeutiques.

Néanmoins, on reconnaît que certains autres ont des propriétés thérapeutiques (voir les tableaux de compilation A et B). Par exemple, l'effet hypnotique du tryptophane administré à raison de 1 g au moment du coucher a été nettement démontré. Par contre, les preuves à l'appui de l'utilisation de la lysine dans la prévention et le traitement des infections herpétiques sont controversées et de nature purement anecdotique. Par conséquent, il est recommandé de procéder à des essais cliniques contrôlés dans le but d'accumuler des données qui corroboreront ou réfuteront les allégations thérapeutiques relatives aux acides aminés isolés. À moins d'avoir fourni des preuves, on ne devrait pas associer des allégations thérapeutiques à des acides aminés isolés, ni encourager leur usage à des fins d'auto-médication.

4. RÉSUMÉS DES RAPPORTS DU COMITÉ SUR LES ACIDES AMINÉS QUI FIGURENT DANS LA LETTRE DE RENSEIGNEMENTS Nº 685

Les rapports rédigés individuellement par les membres du Comité traitent des effets nutritionnels, pharmacologiques et toxiques précis, et de l'usage thérapeutique de chaque acide aminé chez les humains. L'information relative aux acides aminés ci-dessous et à la carnitine figure au tableau de compilation A. On trouvera ci-après un résumé des caractéristiques métaboliques de chacun des acides aminés, chez les humains et chez les animaux. On pourra obtenir sur demande le texte complet de chacune des présentations.

4.1 Arginine et ornithine (M. J. Brosnan)

Ces deux acides aminés agissent comme intermédiaires métaboliques dans le cycle de l'urée, responsable de l'élimination de l'ammoniaque provenant du catabolisme des acides aminés. Leurs fonctions diffèrent toutefois, l'arginine étant utilisée dans la synthèse des protéines, tandis que l'ornithine n'est pas présente dans les protéines d'origine alimentaire ou autre, et n'est pas un élément nutritif essentiel.

L'arginine est synthétisée de façon endogène et n'est généralement pas nécessaire au maintien de l'équilibre azoté chez les humains, sauf dans les cas d'anomalies du cycle de l'urée dues à des erreurs innées du métabolisme ou peut-être à des maladies (comme les maladies rénales). Elle est nécessaire à la synthèse de la créatine chez les humains et joue un rôle dans la stimulation de la réponse immunitaire en activant la production périphérique des lymphocytes et la prolifération des leucocytes.

L'arginine et l'ornithine agissent comme précurseurs des polyamines (putrescine, spermidine et spermine), qui jouent un rôle important dans la croissance, la différenciation et le métabolisme.

L'arginine est synthétisée dans le rein à partir de la citrulline. Les espèces dont les intestins ne peuvent synthétiser que des quantités très limitées de citrulline, comme le chat et le furet, ont incontestablement besoin d'un apport exogène en arginine pour prévenir l'hyperammoniémie. L'élimination de l'arginine en excès se fait principalement par la voie de sa conversion en ornithine. L'ornithine est ensuite catabolisée, par l'entremise de l'ornithine-α-aminotransférase, pour se transformer en proline et en glutamate. Un déficit d'ornithine-α-aminotransférase entraîne une

accumulation d'ornithine dans le sang et une maladie de la rétine appelée atrophie gyrée qui évolue vers la cécité. L'arginine est un puissant sécrétagogue pour toute une variété d'hormones, incluant l'hormone de croissance, la prolactine, l'insuline et le glucagon. On utilise donc l'arginine, à raison de 0,5 g/kg, dans une épreuve de la fonction pituitaire.

L'ornithine administrée par voie intraveineuse stimule également la libération d'hormone de croissance, mais n'est pas un sécrétagogue pour l'insuline. À cause de l'effet des embols intraveineux d'arginine ou d'ornithine sur la libération de l'hormone de croissance, ces acides aminés sont préconisés comme agents amaigrissants et stimulants du développement musculaire. On soutient, en effet, qu'une plus forte libération d'hormone de croissance provoque une destruction des cellules graisseuses et une augmentation de la masse musculaire. Il n'existe aucune étude à long terme pour appuyer cette affirmation.

Selon des observations consécutives à l'administration d'arginine par voie intraveineuse, il existerait un risque d'intoxication par cet acide aminé chez les personnes atteintes de dysfonctionnement rénal. L'arginine peut provoquer une hyperkaliémie, comme tous les acides aminés cationiques. À cause des effets de l'arginine intraveineuse sur le potassium sérique, on croit aussi les diabétiques à risque. Les auteurs du programme de perte de poids décrit dans *Life Extension* (1986) recommandent une épreuve d'hyperglycémie provoquée avant d'entreprendre une consommation régulière de suppléments d'arginine. Les femmes enceintes sont aussi à risque à cause de la diminution de leur tolérance au glucose. En fait, on a observé un effet tératogène chez des rats en gestation ayant reçu du monochlorhydrate d'arginine par voie intrapéritonéale à raison de 15 mg/kg du 1er au 6^{e} jour de la gestation, 43 p. 100 des foetus présentant des malformations des membres postérieurs.

4.2 Lysine (D^{r} J. Hoffer)

La lysine est un acide aminé dibasique essentiel. Il s'agit du seul acide aminé qui ne peut être réaminé. La plus grande partie de la lysine captée par les tissus sert à la biosynthèse des protéines. Cet acide aminé est également un précurseur de la carnitine. On estime que l'apport quotidien moyen de lysine provenant de sources alimentaires dépasse de huit fois les besoins réels. Les malades sous alimentation parentérale totale reçoivent souvent entre 6 et 7 g de lysine par jour sous sa forme libre.

Le chlorhydrate de lysine à fortes doses (25 g/j pendant 5 à 10 jours) a été utilisé dans le passé comme agent acidifiant oral au goût agréable, et n'a entraîné, selon les observations, que peu d'effets secondaires. Néanmoins, chaque gramme de

chlorhydrate de lysine produit 5 mEq d'ions chlore. Des observations cliniques font état d'une baisse du pH sanguin et d'une augmentation de l'acidité gastrique, attribuables au chlorhydrate et non à la lysine.

Des effets toxiques ont été observés chez des ratons et des poussins en croissance à la suite d'une augmentation de la teneur en lysine de l'ordre de 5,5 fois les besoins habituels, dans un régime à faible teneur en protéine. On a également observé que la lysine administrée à raison de 3 g/kg pouvait provoquer de graves lésions rénales chez le rat. Chez les humains, toutefois, une perfusion de 0,5 g/kg pendant 4 minutes n'a pas causé de lésions rénales manifestes.

Il existe un petit nombre de personnes atteintes d'un trouble inné du métabolisme de la lysine et seulement un certain nombre d'entre elles présentent une élévation concomitante de l'ammoniaque sanguin. On sait que la lysine est un puissant inhibiteur de l'arginase, un enzyme du cycle de l'urée, ce qui pourrait expliquer l'hyperammoniémie et le coma hépatique observés chez les malades souffrant d'hyperlysinémie périodique et d'hyperammoniémie. Toutefois, l'hyperlysinémie persistante que l'on décrit chez des enfants et des adultes atteints d'arriération mentale, semble attribuable à un défaut métabolique différent.

4.3 Méthionine

(Dr J. Hoffer et M. J. Brosnan)

La méthionine est un acide aminé soufré essentiel, qui se convertit facilement en cystéine. Elle est utilisée dans la synthèse des protéines, mais joue une autre rôle important. En effet, son groupement méthyle terminal, après activation en S-adénosylméthionine, sert de donneur de groupement méthyle dans le métabolisme intermédiaire. La molécule déméthylée, S-adénosyl homocystéine, est ensuite convertie en homocystéine, qui peut être reméthylée ou métabolisée en cystéine.

La méthionine se classe parmi les acides aminés glucoformateurs. Toutefois, le métabolisme de son atome de soufre produit de l'acide sulfurique. Pour chaque molécule de méthionine oxydée, on obtient une molécule d'acide sulfurique qui doit être éliminée, normalement par excrétion rénale sous forme de sel d'ammonium.

Selon les études chez les animaux, la méthionine serait le plus toxique des acides aminés, que sa consommation soit exprimée en pourcentage du régime alimentaire ou en augmentation au-delà des besoins. Un excès de méthionine de l'ordre de 1 p. 100 pendant 14 jours seulement a provoqué des modifications indésirables dans le métabolisme des lipides. Le mécanisme d'action précis de ces effets toxiques n'a pas été démontré, mais pourrait être lié à la production de méthyl sulfhydrate, qui est, à faible concentration, un inhibiteur général des enzymes.

Chez le rat, l'administration prolongée de méthionine, à raison de 1 à 2 g/100 g d'aliments, a provoqué une diminution de la fraction HDL du cholestérol et une augmentation de la fraction LDL, une augmentation du volume de la rate, des changements dégénératifs dans l'aorte et des lésions caractéristiques d'artériosclérose à un stade avancé. Ces manifestations n'ont pas été observées chez le singe adulte à qui on a administré 200 mg/kg par jour de DL-méthionine pendant deux ans, mais elles se rapprochent des symptômes de la maladie vasculaire qui accompagne l'homocystinurie chez les humains, ce qui corrobore l'hypothèse selon laquelle l'homocystéine serait une toxine vasculaire.

Dans les études chez les humains, l'administration de 5 g/j de méthionine pendant des semaines s'est révélée sans danger. On trouvera toutefois dans le tableau de compilation A une liste de cas cliniques d'intoxication manifeste par la méthionine.

4.4 Phénylalanine et tyrosine (M^mes N. Sayem et J. Johnston)

L'absorption des acides aminés pour les voies gastro-intestinales est un processus dépendant de l'énergie et se fait par des transporteurs ayant une certaine spécificité pour les acides aminés neutres, dibasiques et dicarboxyliques, les imino-acides et la glycine. Ainsi, la phénylalaline et la tyrosine ont une inhibition compétitive avec les autres acides aminés neutres. Dans le foie, la phénylalanine est convertie en tyrosine sous l'effet de la phénylalanine-hydroxylase. Le rapport entre la tyrosine et les autres acides aminés neutres est influencé par le rapport entre les protéines et les hydrates de carbone, de même que par la quantité d'aliments consommée. La destinée des acides aminés qui pénètrent dans la veine portale est déterminée par le foie. Après une forte consommation de protéines alimentaires, environ 50 p. 100 des acides aminés sont convertis en urée, 14 p. 100 sont retenus par le foie, 6 p. 100 contribuent à la synthèse des protéines plasmatiques et 23 p. 100 entrent dans la grande circulation sous forme libre. En plus de contribuer à la synthèse des protéines, la phénylalanine et la tyrosine sont transportées vers différents sites pour la synthèse des catécholamines, vers la portion médullaire de la glande surrénale pour la synthèse de l'adrénaline et de la noradrénaline, vers le cerveau et les neurones dopaminergiques pour la synthèse de la dopamine, et enfin vers les cellules chromaffines de tout l'organisme. La tyrosine est aussi captée par la glande thyroïde où elle est iodée en thyroxine. Elle est le précurseur de la mélanine, un pigment synthétisé dans la peau et le cerveau.

Avant que la synthèse de la noradrénaline ne se produise dans les neurones noradrénergiques, la tyrosine et la phénylalanine en circulation doivent traverser la barrière hémato-encéphalique que l'on présume être les cellules endothéliales des

capillaires du cerveau. Les trois acides aminés aromatiques auraient un système de transport commun. La captation de la tyrosine par les synaptosomes se ferait, croit-on, selon un système à deux transporteurs dont l'un serait à haute affinité et tributaire de l'énergie, pour lequel les autres gros acides aminés neutres exerceraient une forte concurrence.

Même s'il a été démontré chez les rats que la tyrosine administrée par voie intrapéritonéale à raison de 200 mg/kg augmente les taux cérébraux de tyramine et d'octopamine, il n'existe que des preuves indirectes de l'influence de l'administration de cet acide aminé sur la synthèse de cathécolamines cérébrales chez les humains. Le « *turnover* » de la noradrénaline se mesure au moyen des concentrations urinaires de 3-méthoxy- 4-hydroxy-phényléthylglycol et d'autres métabolites. Il a été démontré que les taux plasmatiques de tyrosine sont doublés dès le premier jour par l'ingestion orale de 7,5 g/j de cet acide aminé. Une seule dose de tyrosine augmente de façon transitoire la noradrénaline, l'adrénaline et la dopamine. Administrée pendant deux jours, elle entraîne, après trois jours, une augmentation du 3-méthoxy-4-hydroxy-phényléthylglycol plasmatique et urinaire chez les femmes normales. Chez les hommes normaux, on a observé une diminution de la noradrénaline plasmatique. Les augmentations du 3-méthoxy-4-hydroxy-phényléthylglycol plasmatique et urinaire attribuables aux suppléments de tyrosine pourraient provenir du métabolisme périphérique de la noradrénaline plutôt que du métabolisme central. Des résultats contradictoires portent à croire que cette réponse de la noradrénaline plasmatique pourrait être influencée par le régime alimentaire du sujet et la durée de la prise des suppléments.

Les effets d'une consommation supplémentaire de phénylalanine ont fait l'objet de nombreuses études parce que cet acide est un composant de l'aspartame. Chez les sujets normaux, un embol de 10 g n'a pas entraîné d'effets physiologiques ou d'effets sur le comportement. L'apport excessif de phénylalanine prend une importance particulière dans une proportion de la population (1/70) porteuse d'un gène responsable d'une faible activité hépatique de la phénylalanine-hydroxylase, soit les personnes hétérozygotes pour la phénylcétonurie. On a observé chez celles-ci des troubles neuropsychologiques quand les taux plasmatiques de phénylalanine atteignent 10 mg/kg.

La phénylalanine est le précurseur de la phényléthylamine, de même que de la tyrosine et des cathécholamines. C'est pourquoi on en fait l'essai en tant qu'antidépresseur. Il a été démontré que la D-phénylalanine, en fortes doses, inhibait la dégradation de la méthionine-enképhaline et exerçait une action analgésique chez les animaux. La D-phénylalanine est rapidement absorbée chez les humains après admi-

nistration orale et son emploi dans le traitement de la douleur a donné des résultats prometteurs. Des effets synergiques ont été observés après administration de tyrosine et de phénylalanine.

Chez des modèles animaux expérimentaux, la tyrosine et la phénylalanine administrées dans des proportions représentant entre 5 et 8 p. 100 du régime alimentaire ont provoqué d'importants signes de toxicité. L'intoxication par la tyrosine se caractérise par une anorexie et une diminution de la croissance, ainsi que par des lésions pathologiques aux yeux et aux pattes. On a également observé une atrophie des testicules et des organes sexuels secondaires, un arrêt de la spermatogénèse et une déplétion des cellules corticales dans les surrénales. Un métabolite toxique, comme l'oxyde aréneux, pourrait être responsable de ces effets indésirables. L'acide ascorbique et un régime à forte teneur en protéines semblent offrir une protection contre l'intoxication par la tyrosine. Chez les humains et chez les primates, les signes d'intoxication par cet acide aminé sont beaucoup moins manifestes que chez les petits animaux. La tyrosinémie, une maladie héréditaire, est considérée comme le modèle de l'intoxication par la tyrosine chez les humains. Elle se caractérise par des lésions à la cornée, la photophobie, des lésions cutanées et une arriération mentale.

De fortes doses de phénylalanine (3 g/kg), administrées à de jeunes singes au cours de leur première année de vie, ont provoqué des troubles d'apprentissage irréversibles, une diminution des réflexes, une anorexie et une perte de poids.

4.5 Tryptophane (D[r] L. Leiter)

Le tryptophane est le moins abondant des acides aminés nutritionnels, mais c'est le plus étudié de tous. Il est essentiel à la synthèse des protéines, mais sert aussi de précurseur pour la synthèse d'importantes petites molécules dont la sérotonine et la niacine. Sa destinée métabolique finale est l'oxydation. Le facteur qui limite la vitesse de l'oxydation est la tryptophane-oxygénase qui est régie par les hormones, par les produits de l'oxydation du tryptophane, par la disponibilité du hème et par le tryptophane lui-même. Comme le tryptophane stimule l'activité de la tryptophane-oxygénase, on croit que l'augmentation des taux plasmatiques de cet acide aminé après ingestion de suppléments pourrait être ainsi limitée.

Le tryptophane est oxydé par l'intermédiaire de l'acétyl-CoA en anhydride carbonique et en eau, et dans certaines conditions, en niacine adénine dinucléotide, un coenzyme. Environ 1 p. 100 du tryptophane des aliments est métabolisé par la voie du 5-hydroxyindole pour former de la sérotonine dont les rôles physiologiques sont nombreux. Le transport du tryptophane à travers la barrière hémato-encéphali-

que dépend de sa biodisponibilité relativement à celle des autres acides aminés neutres. Ainsi, il été démontré que les facteurs qui provoquent une augmentation du rapport entre le tryptophane et les acides aminés neutres, comme un repas à forte teneur en hydrates de carbone, entraînent une augmentation de la concentration de la sérotonine dans le cerveau, tandis que ceux qui diminuent ce rapport, comme un repas à forte teneur en protéines, entraînent l'effet inverse.

Dans le traitement des troubles psychiatriques, on considère que l'augmentation de la concentration de sérotonine dans le cerveau est un effet favorable. C'est pour cette raison que l'on a mis le tryptophane à l'essai en tant qu'agent thérapeutique dans de nombreuses situations cliniques. Les résultats sont variables. On a toutefois constaté que l'administration de tryptophane en association avec un inhibiteur de la monoamine-oxydase provoquait une amélioration manifeste, accompagnée malheureusement d'une plus forte incidence des effets secondaires.

Les résultats d'études chez les animaux démontrent que le tryptophane est le plus toxique des acides aminés courants. Chez certaines espèces animales, on a observé quelques troubles métaboliques, dont l'hypoglycémie, attribuables à cet acide aminé. Il a été démontré récemment qu'un supplément de tryptophane administré à des hamsters en gestation provoque une réduction du taux de survie des embryons et des nouveau-nés.

Même si le tryptophane a été largement utilisé dans les essais cliniques et semble relativement sans danger, son utilisation suscite certaines craintes. En effet, il existerait un lien entre cet acide aminé et le cancer de la vessie, à cause des similitudes entre ses métabolites et les amines aromatiques qui favorisent la croissance des tumeurs de la vessie. Des études approfondies semblent indiquer que certains des métabolites du tryptophane seraient précancérigènes, particulièrement dans certaines conditions, comme dans les cas d'irritation chronique de la vessie ou d'anomalies du métabolisme de cet acide aminé. La sclérodermie a été également associée à une anomalie du métabolisme du tryptophane.

4.6 Carnitine

(M. H. Anderson)

La carnitine n'est pas une vitamine, ni un acide aminé. Elle est biosynthétisée à partir de la lysine et de la méthionine, mais subit une méthylation quand elle est sous sa forme polypeptidique. Sa synthèse n'est donc pas influencée par la disponibilité de la lysine. La carnitine n'est pas catabolisée et les concentrations en excès sont excrétées dans les urines. Sa principale fonction est de favoriser l'oxydation des acides gras. Environ 90 p. 100 de la carnitine se trouve dans les muscles et dans le coeur.

nistration orale et son emploi dans le traitement de la douleur a donné des résultats prometteurs. Des effets synergiques ont été observés après administration de tyrosine et de phénylalanine.

Chez des modèles animaux expérimentaux, la tyrosine et la phénylalanine administrées dans des proportions représentant entre 5 et 8 p. 100 du régime alimentaire ont provoqué d'importants signes de toxicité. L'intoxication par la tyrosine se caractérise par une anorexie et une diminution de la croissance, ainsi que par des lésions pathologiques aux yeux et aux pattes. On a également observé une atrophie des testicules et des organes sexuels secondaires, un arrêt de la spermatogénèse et une déplétion des cellules corticales dans les surrénales. Un métabolite toxique, comme l'oxyde aréneux, pourrait être responsable de ces effets indésirables. L'acide ascorbique et un régime à forte teneur en protéines semblent offrir une protection contre l'intoxication par la tyrosine. Chez les humains et chez les primates, les signes d'intoxication par cet acide aminé sont beaucoup moins manifestes que chez les petits animaux. La tyrosinémie, une maladie héréditaire, est considérée comme le modèle de l'intoxication par la tyrosine chez les humains. Elle se caractérise par des lésions à la cornée, la photophobie, des lésions cutanées et une arriération mentale.

De fortes doses de phénylalanine (3 g/kg), administrées à de jeunes singes au cours de leur première année de vie, ont provoqué des troubles d'apprentissage irréversibles, une diminution des réflexes, une anorexie et une perte de poids.

4.5 Tryptophane

(Dr L. Leiter)

Le tryptophane est le moins abondant des acides aminés nutritionnels, mais c'est le plus étudié de tous. Il est essentiel à la synthèse des protéines, mais sert aussi de précurseur pour la synthèse d'importantes petites molécules dont la sérotonine et la niacine. Sa destinée métabolique finale est l'oxydation. Le facteur qui limite la vitesse de l'oxydation est la tryptophane-oxygénase qui est régie par les hormones, par les produits de l'oxydation du tryptophane, par la disponibilité du hème et par le tryptophane lui-même. Comme le tryptophane stimule l'activité de la tryptophane-oxygénase, on croit que l'augmentation des taux plasmatiques de cet acide aminé après ingestion de suppléments pourrait être ainsi limitée.

Le tryptophane est oxydé par l'intermédiaire de l'acétyl-CoA en anhydride carbonique et en eau, et dans certaines conditions, en niacine adénine dinucléotide, un coenzyme. Environ 1 p. 100 du tryptophane des aliments est métabolisé par la voie du 5-hydroxyindole pour former de la sérotonine dont les rôles physiologiques sont nombreux. Le transport du tryptophane à travers la barrière hémato-encéphali-

que dépend de sa biodisponibilité relativement à celle des autres acides aminés neutres. Ainsi, il été démontré que les facteurs qui provoquent une augmentation du rapport entre le tryptophane et les acides aminés neutres, comme un repas à forte teneur en hydrates de carbone, entraînent une augmentation de la concentration de la sérotonine dans le cerveau, tandis que ceux qui diminuent ce rapport, comme un repas à forte teneur en protéines, entraînent l'effet inverse.

Dans le traitement des troubles psychiatriques, on considère que l'augmentation de la concentration de sérotonine dans le cerveau est un effet favorable. C'est pour cette raison que l'on a mis le tryptophane à l'essai en tant qu'agent thérapeutique dans de nombreuses situations cliniques. Les résultats sont variables. On a toutefois constaté que l'administration de tryptophane en association avec un inhibiteur de la monoamine-oxydase provoquait une amélioration manifeste, accompagnée malheureusement d'une plus forte incidence des effets secondaires.

Les résultats d'études chez les animaux démontrent que le tryptophane est le plus toxique des acides aminés courants. Chez certaines espèces animales, on a observé quelques troubles métaboliques, dont l'hypoglycémie, attribuables à cet acide aminé. Il a été démontré récemment qu'un supplément de tryptophane administré à des hamsters en gestation provoque une réduction du taux de survie des embryons et des nouveau-nés.

Même si le tryptophane a été largement utilisé dans les essais cliniques et semble relativement sans danger, son utilisation suscite certaines craintes. En effet, il existerait un lien entre cet acide aminé et le cancer de la vessie, à cause des similitudes entre ses métabolites et les amines aromatiques qui favorisent la croissance des tumeurs de la vessie. Des études approfondies semblent indiquer que certains des métabolites du tryptophane seraient précancérigènes, particulièrement dans certaines conditions, comme dans les cas d'irritation chronique de la vessie ou d'anomalies du métabolisme de cet acide aminé. La sclérodermie a été également associée à une anomalie du métabolisme du tryptophane.

4.6 Carnitine

(M. H. Anderson)

La carnitine n'est pas une vitamine, ni un acide aminé. Elle est biosynthétisée à partir de la lysine et de la méthionine, mais subit une méthylation quand elle est sous sa forme polypeptidique. Sa synthèse n'est donc pas influencée par la disponibilité de la lysine. La carnitine n'est pas catabolisée et les concentrations en excès sont excrétées dans les urines. Sa principale fonction est de favoriser l'oxydation des acides gras. Environ 90 p. 100 de la carnitine se trouve dans les muscles et dans le coeur.

La carnitine est utilisée pour traiter les syndromes primitifs de déficit en carnitine, un groupe d'erreurs innées du métabolisme relativement rares.

De grandes quantités de carnitine ont été administrées à des animaux de recherche de même qu'à des humains. On n'a pas observé de réactions indésirables, autres que la diarrhée, après l'administration de la forme lévogyre de la carnitine

La D-carnitine est un antagoniste du transport de la L-carnitine et elle épuise, par conséquent, les réserves tissulaires de cette dernière. Néanmoins, si on administre un mélange des formes dextrogyre et lévogyre, la forme lévogyre, même en présence de la forme dextrogyre, pénètre dans les tissus et y est fonctionnellement active.

4.7 Autres considérations

De faibles doses quotidiennes (500 mg sous forme de capsule, par exemple) de la plupart des acides aminés, à l'exception peut-être du tryptophane, semblent sans danger pour une personne en bonne santé. Rien ne prouve que la consommation d'acides aminés sous forme libre en quantités équivalentes à l'apport quotidien présente des risques, si on les ajoute au régime alimentaire et qu'on répartit leur ingestion tout au cours de la journée. Toutefois, il a été souligné que l'utilisation de suppléments d'acides aminés n'est pas justifiée. De plus, même si on sait que de fortes doses d'acides aminés libres, comme l'arginine et la lysine, n'ont pas provoqué d'effets secondaires aigus quand administrés pendant de courtes périodes, on ignore encore les risques de la prise prolongée de suppléments d'acides aminés isolés.

La vente libre des acides aminés ne semble pas non plus justifiée. En effet, s'ils exercent les effets pharmacologiques qu'on leur prête, il serait dangereux de les utiliser sans surveillance médicale, et s'ils n'exercent pas ces effets, il n'y a pas de raison de les mettre sur le marché. En outre, tous ces acides aminés peuvent produire des effets toxiques chez les sujets sensibles, ou s'ils sont consommés en grande quantité pendant de longues périodes.

Comme on peut le constater en se reportant au tableau de compilation A, des effets thérapeutiques ont été observés après administration de chacun des sept acides aminés étudiés et de la carnitine. Par exemple, la lysine est utilisée dans les centres médicaux pour le traitement des infections herpétiques, la carnitine est employée pour le traitement de la cardiopathie ischémique, et la tyrosine a donné des résultats prometteurs dans le traitement de la narcolepsie. Donc, tous ces acides aminés devraient être mis à la disposition des médecins pour le traitement des conditions appropriées.

4.8 Conclusions

Après avoir procédé à l'étude de sept acides aminés : l'arginine, l'ornithine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane, de même que du dérivé triméthylique des acides aminés, la carnitine, conformément à la lettre de renseignements nº 710, et tel qu'exigé par ses attributions, le Comité consultatif d'experts sur les acides aminés présente ce rapport à la Direction générale de la protection de la santé en vue de l'examen du statut réglementaire de ces substances en vertu de la *Loi sur les aliments et drogues* et des *Règlements sur les aliments et drogues*.

On trouvera au tableau de compilation A l'information disponible concernant les propriétés nutritionnelles, pharmacologiques, thérapeutiques et toxiques de ces sept acides aminés et de la carnitine. Les renvois du tableau apparaissent après ce dernier.

TABLEAU DE

Résumé des effets des acides aminés chez les

ACIDE AMINÉ (forme lévogyre)	EFFETS NUTRITIONNELS		EFFETS PHARMACOLOGIQUES		EFFETS THÉRAPEUTIQUES	
	APPORT (g/j)	ESSENTIEL?	*DOSE	DURÉE	ALLÉGATIONS	**EFFICACITÉ
ARGININE	5,5 (5,0–6,0)	NON	30 g/j	7 jours[6]	Libération d'hormone de croissance [40]	++
			40 g/j	2–3 mois[66]	Augmentation de la masse musculaire	?
			0,4–0,5 g/j	?	Agent amaigrissant	?
					Traitement de l'oligospermie[7,66]	?
ORNITHINE	Trace	NON	10 g/j (Sels d'acides cétogènes à chaîne ramifiée)	7–22 mois[35]	Libération d'hormone de croissance[21]	++
			0,2–0,5 g/j		Augmentation de la masse musculaire	?
					Agent amaigrissant	?
					Certaines hyperammoniémies[42]	?
LYSINE	6,5 (5,2–7,8)	OUI	1 g/j	mois	Traitement et prévention des lésions herpétiques cutanées[19,55,72,77]	?
			25 g/j (lysine chlorhydrate)	semaines	Acidifiant urinaire[46,64]	+
MÉTHIONINE	2,2 (1,4–3,0)	OUI	5 g/j (DL-méthionine)	semaines	Amélioration dans les cas d'affections hépatiques inflammatoires[17]	–
			10 g/j	12 heures	Traitement de l'empoisonnement à l'acétaminophène[63,88]	+
			1 g/j (nourissons)	semaines	Acidifiant urinaire[29,43] (nourissons)	+
			5 g/j		Agent lipotrope[37,59,82]	–

* Absence d'études dose-effet.

** + (positive), – (négative)

COMPILATION A
humains après administration orale

EFFETS TOXIQUES			
DOSE	**DURÉE**	**EFFETS SECONDAIRES**	**CONTRE-INDICATIONS CONNUES**
30 g/j	7 jours[6]		Personnes atteintes de diabète[53]
		Hyperkaliémie[11,36]	Personnes atteintes de dysfonctionnement rénal[11,36]
			Femmes enceintes Personnes atteintes d'infection herpétique[76]
		Aucune étude connue	Personnes atteintes de maladies rénales[11,36]
			Personnes atteintes de diabète[53]
			Femmes enceintes
25 g/j 25 g/j	semaines - mois semianes - mois	Acidose métabolique Faibles crampes abdominales et diarrhée Hyperkaliémie	Personnes souffrant d'insuffisance rénale (potentiellement)[46,64] Tous les sujets[46,64]
10-20 g/j		Acidose métabolique	Personnes souffrant d'insuffisance rénale (potentiellement)[38,49]
?	?	Formation possible de calculs dans les voies urinaires	Personnes atteintes de cystinurie ou de cystinose[68]
?	?	Aggravation possible de certaines maladies[20]	Personnes atteintes d'homocystinurie[20]
10-20 g/j	jours	Détérioriation mentale réversible[14]	Personnes souffrant de troubles psychotiques[14,60] Personnes atteintes de graves maladies rénales

TABLEAU DE

Résumé des effets des acides aminés chez les

ACIDE AMINÉ (forme lévogyre)	EFFETS NUTRITIONNELS		EFFETS PHARMACOLOGIQUES		EFFETS THÉRAPEUTIQUES	
	APPORT (g/j)	ESSENTIEL?	*DOSE	DURÉE	ALLÉGATIONS	**EFFICACITÉ
PHÉNYLALANINE	4,5 (4,0-5,0)	OUI	0,75-1,0 g/j (D-phénylalaline)	15 jours	Traitement de la douleur[5]	+ ?
			2,0-4,0 g/j	dose unique	Avec acupuncture[5]	-
			1 g/j	15 jours	Prévention de la dépression[81]	-
			50-600 mg/j	20 jours	Traitement de la dépression[8,22,85]	+
			20 mg/kg/j	15 jours	Traitement de l'hyperactivité[89]	-
			1,2 g/j	2-3 mois	Traitement du trouble déficitaire de l'attention[83]	+
			0,8-10,0 g/j	dose unique	Anorexiant[65]	-
			150 mg/kg/j	dose unique	Modification et stimulation de l'humeur[65]	-
TYROSINE	3,7 (3,2-4,5)	NON	100 mg/kg/j	4-7 jours[15,16,32]	Traitement de la maladie de Parkinson[15,32]	-
			140 mg/kg/j	1 semaine [58]	Traitement du trouble déficitaire de l'attention[58]	-
			100 mg/kg/j 100 mg/kg/j	2 semaines [24] 4 semaines[23]	Traitement de la dépression[23,24,27,79]	+
			100 mg/kg/j	6 mois[57]	Traitement de la narcolepsie[57]	+
				3 semaines	Traitement de l'hypertension[10]	-
			7-10 g/j	2 jours [41]	Traitement de l'obésité [41]	-
TRYPTOPHANE	1,2 (1,0-1,5)	OUI	1-15 g/j		Somnifère[33,67]	+
					Traitement des troubles affectifs[9,12,13,18,78,86]	+ ?
					Soulagement de la douleur (dentaire)[69, 70,71]	+
					Soulagement de la douleur (autres causes)[44,61]	?
					Anorexiant — court terme[39,48,84] — long terme[47,75]	 + -
					Traitement de la myoclonie nocturne	?

* Absence d'études dose-effet.

** + (positive), - (négative)

COMPILATION A (suite)
humains après administration orale

EFFETS TOXIQUES			
DOSE	**DURÉE**	**EFFETS SECONDAIRES**	**CONTRE-INDICATIONS CONNUES**
600 mg/j	?		Personnes souffrant de migraines[45]
2,5-4,0 g/j	?		
			Phénylcétonarie (hétérozygotes)[1,54]
250-500 mg/j		Aucun[2]	
1,6-12,6 g/j	1-50 jours	Exacerbation des symptômes[16]	Personnes atteintes de la maladie de Parkinson[16]
			Personnnes atteintes de la maladie de Parkinson[15,32]
			Personnes atteintes d'un mélanome malin[56]
		Fourmillements cutanés transitoires[80]	
			Personnes atteintes de tyrosinémie[28]
10-15 g/j		Somnolence[30,34,39,51,87]	
			Personnes atteintes du cancer ou d'une irritation chronique de la vessie[73]
			Personnes qui prennent des IMAO ou de la fluoxétine[26,50,62,74]
		Nausées et étourdissements[86]	

TABLEAU DE

Résumé des effets des acides aminés chez les

ACIDE AMINÉ (forme lévogyre)	EFFETS NUTRITIONNELS		EFFETS PHARMACOLOGIQUES		EFFETS THÉRAPEUTIQUES	
	APPORT (g/j)	ESSENTIEL?	*DOSE	DURÉE	ALLÉGATIONS	EFFICACITÉ + (positive) – (négative)
CARNITINE (dérivé triméthylé d'acides aminés)	400 mg/j	NON	2-4 g/j	2-4 semaines	Prévention et traitement de la cardiopathie ischémique[4,25]	+?
					Amélioration des performances athlétiques[31,52]	-?
					Amélioration du métabolisme des acides gras	+?

* Absence d'études dose-effet.

** + (positive), – (négative)

Renvois du tableau de compilation A

1. Anderson, V.E. & F.S. Siegel (1976) Behavioral and biochemical correlates of diet change in PKU, Pediat. Res. *10*:10-17.
2. Council of Scientific Affairs, Anonymous (1983) Aspartame: Review of safety issues, J.A.M.A. *254*(3):400-402.
3. Ashbrook, D.W. (1986) Carnitine supplementation in human carnitine deficiency. In: Borum, P.R. (ed.) *Clinical Aspects of Human Carnitine Deficiency*, New York, Pergamon Press, pp. 120-134.
4. Bahl, J.J. & R. Bressler (1987) The pharmacology of carnitine, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. *27*:257-277.
5. Balagot, R.C. et al. (1983) D-phenylalanine in human chronic pain. In: Ehrenpreis, S. & F. Sicuteri (eds.) *Degradation of Endogenous opioids: Its relevance in human pathology and therapy*, Raven Press, New York, pp. 207-215.
6. Barbul, A. et al. (1981) Arginine stimulates lymphocyte immune response in healthy human beings, Surgery *90*:244-251.
7. Barbul, A. et al. (1986) Arginine: Biochemistry, physiology, and therapeutic implications (Review), J. Parenteral & Enteral Nutrition *10*(2):227-238.
8. Beckmann, H. et al. (1977) DL-phenylalanine in depressed patients: An open study, J. Neurol. Transmission *41*:123-134.
9. Bender, D.A. (1982) Biochemistry of tryptophan in health and disease, Molec. Aspects Med. *6*:101-197.
10. Benedict, C.R. et al. (1983) The influence of oral tyrosine and tryptophan feeding on plasma catecholamines in man, Am. J. Clin. Nutr. *38*:429-435.
11. Bushinsky, D.A. & F.J. Gennari (1978) Life-threatening hyperkalemia induced by arginine, Ann. Intern. Med. *89*(5 Pt 1):632-634.

COMPILATION A (suite)

humains après administration orale

EFFETS TOXIQUES			
DOSE	**DURÉE**	**EFFETS SECONDAIRES**	**CONTRE-INDICATIONS CONNUES**
6 g/j (DL-)	?	Diarrheée dans certains cas[3]	Personnes atteintes du diabète
15 g/j	?		

Renvois du tableau de compilation A (suite)

12. Chouinard, G. et al. (1983) Tryptophan in the treatment of depression and mania, Adv. Biol. Psychiatry *10*:47–66.

13. Chouinard, G. et al. (1985) A controlled clinical trial of L-tryptophan in acute mania, Biol. Psychiatry *20*:546–557.

14. Cohen, S.M. et al. (1974) The administration of methionine to chronic schizophrenic patients: a review of ten studies, Biol. Psych. *1*:209–255.

15. Cotzias, G.C. et al. (1973) L-m-tyrosine and Parkinsonism (Letter), J. Am. Med. Assoc. *223*:83.

16. Cotzias, G.C. et al. (1967) Aromatic amino acids and modification of Parkinsonism, New Eng. J. Med. *276*:374–379.

17. Council on Pharmacy and Chemistry (1947) The status of methionine in the prevention and treatment of liver injury, J.A.M.A. *133*:107.

18. D'Elia, G. et al. (1978) L-tryptophan and 5-hydroxytryptophan in the treatment of depression: A review, Acta Psychiat. Scand. *57*:239–252.

19. DiGiovanna, J.J. & H. Blank (1985) Failure of lysine in frequently recurrent herpes simplex infections, Arch. Dermatol. *120*:48–51.

20. Elsas, L.J. & P.B. Accosta (1988) Nutrition support of inherited metabolic diseases. In: Shils, M.E. & V.R. Young (eds.) *Modern Nutrition in Health and Disease*. 7th ed., Philadelphia, Lea & Febiger, pp. 1337–1379.

21. Evain-Brion, D. et al. (1982) Simultaneous study of somatographic and corticotrophic pituitary secretions during ornithine infusion test, Clin. Endocrinol. *17*(2):119–122.

22. Fischer, E. et al. (1975) Therapy of depression by Phe (Preliminary Note), Arzneim. Forsch. (Drug Res.) *25*:132.

23. Gelenberg, A.J. et al. (1983) Tyrosine for depression, J. Psychiat. Res. *17*:175–180.

24. Gelenberg, A.J. et al. (1980) Tyrosine for the treatment of depression, Am. J. Psychiat. *137*:622–623.

Renvois du tableau de compilation A (suite)

25. Goa, K.L. & R.N. Brogden (1987) L-Carnitine: A preliminary review of its pharmacokinetics, and its therapeutic use in ischaemic cardiac disease and primary and secondary carnitine deficiencies in relationship to its role in fatty acid metabolism, Drugs *34*:1-24.

26. Goff, D.C. (1985) Two cases of hypomania following the addition of L-tryptophan to a monoamine oxidase inhibitor, Am. J. Psychiatry *142*(12):1487-1488.

27. Goldberg, I.K. (1980) L-tyrosine in depression, Lancet *2*:364.

28. Goldsmith, L.A. & J. Reed (1976) Tyrosine-induced eye and skin lesions: A treatable genetic disease, J. Am. Med. Assoc. *236*:382-384.

29. Goldstein, L.S. (1952) Treatment with methionine of napkin dermatitis caused by ammoniacal urine, Clin. Med. *59*:455-458.

30. Greenwood, M.H. et al. (1975) The acute effects of oral (-)-tryptophan in human subjects, Br. J. Clin. Pharmac. *2*:165-172.

31. Greig, C. et al. (1987) The effect of oral supplementation with L-carnitine on maximum and submaximum exercise capacity, Eur. J. Appl. Physiol. *56*:457-460.

32. Growdon, J.H. et al. (1982) Effects of oral l-tyrosine administration on CSF tyrosine and homovanillic acid levels in patients with Parkinson's disease, Life Sci. *30*:827-832.

33. Hartmann, E. et al. (1982/83) Effects of L-tryptophan on sleepiness and on sleep, J. Psychiat. Res. *17*(2):107-113.

34. Hartmann, E. et al. (1976) L-tryptophan, L-leucine, and placebo: Effects on subjective alertness, Sleep Res. *5*:5754.

35. Herlong, H.F. et al. (1980) The use of ornithine salts of branched-chain ketoacids in portal-systemic encephalopathy, Ann. Intern. Med. *93*(4):545-550.

36. Hertz, P. & J.A. Richardson (1972) Arginine-induced hyperkalemia in renal failure patients, Arch. Intern. Med. *130*(5):778-780.

37. Higgins, G. et al. (1945) Treatment of infective hepatitis with Methionine, Br. Med. J. *1*:401-402.

38. Hood, V.L. & D.M. LaGrange (1988) Impact of methionine on net ketoacid production in humans, Metabolism *37*:573-579.

39. Hrboticky, N. et al. (1985) Effects of L-tryptophan on short term food intake in lean men, Nutr. Rev. *5*(6):595-607.

40. Isidori, A. et al. (1981) A study of growth hormone release in man after oral administration of amino acids, J. Pediatr. *103*(5):763-765.

41. Johnston, J.L. et al. (1983) Obesity and precursor availability affect urinary catecholamine metabolite production in women, Am. J. Clin. Nutr. *38*:356-368.

42. Kang, S.S. et al. (1983) Hyperargininemia: Effect of ornithine and lysine supplementation, J. Pediatr. *103*(5):763-765.

43. Kass, E.H. (1957) Bacteriuria and the diagnosed infections of the urinary tract, Arch. Int. Med. *100*:709-715.

44. King, R.B. (1980) Pain and tryptophan, J. Neurosurg. *53*:44-52.

Renvois du tableau de compilation A (suite)

45. Koehler, M.S. et al. (1987) The effect of Aspartame consumption on migraine headache, presented at First Int. Meeting on Dietary Phenylalanine and Brain Function, May 8–10, 1987, Washington, D.C.

46. Lasser, R.P. et al. (1960) L-lysine monohydrochloride: A clinical study of its action as a chloruretic acidifying adjuvant to mercurial diuretics, New Eng. J. Med. *263*:728–733.

47. Leiter, L.A. et al. (1983) Failure of L-tryptophan to improve weight loss in obese dieters, Proceedings of Fourth International Congress on Obesity, Abstract 68A.

48. Leiter, L.A. et al. (1987) Effects of L-tryptophan on food intake and selection in lean men and women, Ann. N.Y. Acad. Sci. *499*:327–328.

49. Lemann, J. & A.S. Relman (1959) The relation of sulfur metabolism to acid-base balance and electrolyte excretion: The effects of DL-methionine in normal men, J. Clin. Invest. *38*:2215–2223.

50. Levy, A.B. et al. (1985) Myoclonus, hyper-reflexia and diaphoresis in patients on phenelzine-tryptophan combination treatment, Can. J. Psychiatry *30*(6):434–436.

51. Lieberman, H.R. et al. (1982/83) Mood, performance and pain sensitivity: Changes induced by food constituents, J. Psychiat. Res. *17*(2):135–145.

52. Marconi, C. et al. (1985) Effects of L-carnitine loading on the aerobic and anaerobic performance of endurance athletes, Eur. J. Appl. Physiol. *54*:131–135.

53. Massara, F. et al. (1981) The risk of pronounced hyperkalaemia after arginine infusion in the diabetic subject, Diabete Metab. *7*(3):149–153.

54. Matalon, R. et al. (1987) Aspartame consumption in normal individuals and carriers of PKU, presented at First International Meeting on Dietary Phenylalanine and Brain Function, May 8–10, 1987, Washington, D.C.

55. McCune, M. et al. (1984) Treatment of recurrent herpes simplex infections with L-lysine monohydrochloride, Cutis *34*:366–372.

56. Meadows, G.G. & D.E. Oeser (1983) Response of B16 melanoma-bearing mice to varying dietary levels of phenylalanine and tyrosine, Nutr. Report Int. *28*:1073–1082.

57. Mouret, J. et al. (1988) Treatment of Narcolepsy with L-tyrosine, The Lancet ii *(8626/27)*:1458–1459.

58. Nemzer, E.D. et al. (1986) Amino acid supplementation as therapy for attention deficit disorder, J. Am. Acad. Child Psychiat. *25*:509–513.

59. Patek, A.J. et al. (1948) Dietary treatment of cirrhosis of the liver, J.A.M.A. *138*(8):543–549.

60. Phear, E.A. et al. (1956) Methionine toxicity in liver disease and its prevention by chlortetracycline, Clin. Sci. *15*:93–117.

61. Poloni, M. et al. (1974) Cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid level in migrainous patients during spontaneous attacks, during headache-free periods and following treatment with L-tryptophan, Experientia *30*:640–641.

62. Pope, H.G. et al. (1985) Toxic reactions to the combination of monoamine oxidase inhibitors and tryptophan, Am. J. Psychiatry *142*(4):491–492.

63. Prescott, L.F. & J. Critchley (1983) The treatment of acetaminophen poisoning, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. *23*:87–101.

Renvois du tableau de compilation A (suite)

64. Rubin, A.L. et al. (1960) The use of L-lysine monohydrochloride in combination with mercurial diuretics in the treatment of refractory fluid retention, Circulation *21*:322–336.

65. Ryan-Harshman, M. et al. (1987) Phenylalanine and aspartame fail to alter feeding behaviour, mood and arousal in men, Physiol. Behav. *39*:247–253.

66. Schachter, A. et al. (1973) Treatment of oligospermia with the amino acid arginine, J. Urol. *110*(3):311–313.

67. Schneider-Helmert, D. & C.L. Spinweber (1986) Evaluation of L-tryptophan for treatment of insomnia: A review, Psychopharmacology *89*:1–7.

68. Segal, S. & S.O. Thier (1983) Cystinuria. In: Stanbury, J.B. et al. (eds.) *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 5th ed., New York, McGraw Hill, pp. 1774–1791.

69. Seltzer, S. et al. (1982) Alterations of human pain thresholds by nutritional manipulation and L-tryptophan supplementation, Pain *13*:385–393.

70. Seltzer, S. et al. (1983) The effects of dietary tryptophan on chronic maxillofacial pain and experimental pain tolerance, J. Psychiat. Res. *17*(2):181–186.

71. Shpeen, S.E. et al. (1984) The effect of tryptophan on postoperative endodontic pain, Oral Surg. *58*(4):446–449.

72. Simon, C.A. et al. (1985) Failure of lysine in frequently recurrent herpes simplex infections (Letter), Arch. Dermatol. *121*:167.

73. Sourkes, T.L. (1983) Toxicology of serotonin precursors, Adv. Biol. Psychiat. *10*:160–175.

74. Steiner, W. & R. Fontaine (1986) Toxic reaction following the combined administration of fluoxetine and L-tryptophan: Five case reports, Biol. Psychiatry *21*:1067–1071.

75. Strain, G.W. et al. (1985) L-tryptophan does not increase weight loss in carbohydrate-craving obese subjects, Int. J. Obesity *9*:375–380.

76. Tankersley, R.W. (1964) Amino acid requirements of herpes simplex virus in human cells, J. Bacteriol. *87*:609–613.

77. Thein, D.J. & W.X. Hurt (1984) Lysine as a prophylactic agent in the treatment of recurrent herpes labialis, Oral Surg. *58*:659–666.

78. van Praag, H.M. & C. Lemus (1986) Monoamine precursors in the treatment of psychiatric disorders. In: Wurtman, R.J. & J.J. Wurtman (eds.) *Nutrition and the Brain*, Vol. 7, New York, Raven Press, pp. 89–138.

79. van Praag, H.M. (1983) In search of the mode of action of antidepressants: 5-HTP/tyrosine mixture in depression, Neuropharmacology *22*:433–440.

80. von Lerber-Good, W.F. (1986) Neurotransmitter precursor therapies in affective disorders, Int. J. Vitamin. Nutr. Res. (Suppl) *29*:69–82.

81. Walsh, N.E. et al. (1986) Analgesic effectiveness of D-phenylalanine in chronic pain patients, Arch. Phys. Med. Rehabil. *67*:436–439.

82. Wilson, C. et al. (1945) Therapeutic trial of Methionine in infective hepatitis, Br. Med. J. *1*:399–401.

83. Wood, D.R. et al. (1985) Treatment of Attention Deficit Disorder with DL-phenylalanine, Psychiat. Res. *16*:21–26.

Renvois du tableau de compilation A (suite)

84. Wurtman, J.J. et al. (1981) Carbohydrate craving in obese people: Suppression by treatments affecting serotonergic transmisssion, Int. J. Eating Disorders *1*:2-15.

85. Young, S.N. (1987) Facts and myths related to the use and regulation of Phe and other amino acids, presented at The First Int. Meeting on Dietary Phenylalanine and Brain Function, May 8-10, 1987, Washington, D.C.

86. Young, S.N. (1986) The clinical psychopharmacology of tryptophan, In: Wurtman, R.J. & J.J.Wurtman (eds.) *Nutrition and the Brain*, Vol. 7, New York, Raven Press, pp. 49-88.

87. Yuwiler, A. et al. (1981) Short-term and repetitive administration of oral tryptophan in normal men, Arch. Gen. Psychiatry *38*:619-626.

88. Vale, J.A. et al. (1981) Treatment of acetaminophen poisoning, Arch. Int. Med. *141*:394-396.

89. Zametkin, A.J. et al. (1987) Treatment of hyperactive children with D-phenylalanine, Am. J. Psychiatry *14*:6.

5. RÉSUMÉS DES RAPPORTS PORTANT SUR D'AUTRES ACIDES AMINÉS

Le Comité a aussi retenu certains autres acides aminés qui ont suscité un intérêt à cause de leurs propriétés pharmaceutiques possibles. Des rapports ont été présentés sur chacun d'entre eux. On trouvera ci-dessous un bref résumé des effets métaboliques observés lors d'études chez les animaux et chez les humains. L'information relative aux utilisations nutritionnelles, pharmacologiques et cliniques de ces acides aminés, contenue dans la documentation, est rassemblée au tableau de compilation B. Les renvois du tableau apparaissent après ce dernier. Les rapports complets peuvent être obtenus sur demande.

5.1 Acide aspartique et asparagine (M. H. Anderson)

Ni l'un ni l'autre de ces acides aminés n'est essentiel à la nutrition humaine, ce qui a été confirmé par l'absence de perturbation de l'équilibre azoté et de la synthèse des protéines chez des sujets de tous les âges alimentés au moyen de solutions parentérales d'acides aminés ne contenant ni acide aspartique, ni asparagine.

Le groupe amide étant facilement hydrolysé au cours des analyses de protéines, la teneur en acide aspartique représente la somme de la teneur en acide aspartique et en asparagine. Les protéines alimentaires contiennent environ 10 p. 100 d'acide aspartique. L'asparagine est facilement convertie en acide aspartique dans les cellules muqueuses. Un quantité considérable de l'acide aspartique absorbé est convertie en oxaloacétate, de même qu'en urée, en glutamate ou en alanine. Ainsi, les taux plasmatiques périphériques d'acide aspartique demeurent inférieurs aux taux prévus après ingestion d'une grande quantité de cet acide aminé. La découverte de l'aspartame a suscité un grand nombre des recherches sur les dangers possibles de l'ingestion de fortes quantités d'acide aspartique (p. ex., 200 mg/kg en un seul embol).

5.2 Acides aminés à chaîne ramifiée (Dr L. Leiter)

Les trois acides aminés à chaîne ramifiée, la leucine, l'isoleucine et la valine, sont essentiels et expressément nécessaires à la biosynthèse des protéines. Ils ne servent pas de précurseurs pour les neurotransmetteurs et les métabolites d'importance. Ils comptent pour environ 50 p. 100 des acides aminés indispensables dans les protéines alimentaires et sont métabolisés de façon similaire : ils subissent

d'abord une transamination qui les convertit en acide aminé cétonique à chaîne ramifiée correspondant. Celui-ci subit ensuite une décarboxylation oxydative irréversible pour se transformer en produits finals capables d'entrer dans le cycle tricarboxylique. La leucine est cétogène, l'isoleucine est à la fois acide aminé cétogène et glucoformateur et la valine est glucoformateur.

Il existe neuf troubles métaboliques héréditaires rares attribuables à des déficits d'enzymes de la voie métabolique des acides aminés à chaîne ramifiée, dont l'hypervalinémie et la maladie des urines à odeur de sirop d'érable, un syndrome rare décrit comme une « hypoglycémie liée à une hypersensibilité à la leucine » qui se manifeste dans l'enfance et disparaît vers l'âge de cinq ou six ans.

Les muscles sont le principal site de dégradation des acides aminés à chaîne ramifiée. L'alanine est générée dans les muscles à partir de l'acide pyruvique. Un accroissement de la consommation de leucine entraîne une diminution des concentrations d'isoleucine et de valine dans le sang et dans les muscles. Ce phénomène pourrait être attribuable à une augmentation de l'oxydation des acides aminés à chaîne ramifiée induite par la leucine.

Les résultats d'études chez les animaux (non confirmés chez les humains) démontrent que la leucine peut modifier le rythme de la sécrétion de la prolactine, qu'elle peut provoquer un choc toxique dans la circulation, et qu'un apport excessif d'acides aminés à chaîne ramifiée peut modifier les taux cérébraux de sérotonine et l'apport alimentaire à cause d'une concurrence avec le tryptophane pour le transport par le sang au cerveau. On a observé peu d'effets toxiques attribuables à l'administration intraveineuse d'acides aminés à chaîne ramifiée chez les humains. Des études ont démontré que la leucine entraîne la stimulation aiguë de la libération d'insuline chez les sujets en bonne santé, mais on ne sait pas si cet effet persiste à long terme.

5.3 Citrulline

(Dr J. Brosnan)

La citrulline ne se retrouve pas dans les protéines ni dans les aliments, sauf dans le melon d'eau (300 mg par portion). Elle agit principalement comme intermédiaire dans le cycle de l'urée où elle est le produit de condensation du carbamylphosphate et de l'ornithine. La citrulline est formée dans l'intestin grêle à partir de la glutamine et est transformée en arginine dans le rein. Contrairement à l'arginine et à l'ornithine, elle ne joue pas le rôle de sécrétagogue pour l'hormone de croissance.

La citrulline a été utilisée dans le traitement de plusieurs troubles, y compris l'hyperammoniémie. L'augmentation des taux sanguins d'ammoniaque peut être attribuable notamment à une erreur innée du cycle de l'urée. Dans les cas graves et précoces, cette augmentation provoque inévitablement une arriération mentale. L'usage thérapeutique de la citrulline concerne des malades gravement atteints qui exigent une surveillance médicale. L'administration de citrulline à raison de 2 g/j pendant 2 ans semble sans danger. Il n'existe toutefois pas d'études exhaustives portant sur sa toxicité. On présume que les taux sanguins très élevés observés chez les personnes atteintes de citrullinémie sont neurotoxiques.

5.4 Cystéine et cystine (D[r] J. Hoffer)

La cystéine est un acide aminé non essentiel synthétisé à partir de la méthionine. Pour sa part, la cystine se compose de deux molécules de cystéine en liaison disulfure. Elle circule dans le plasma et constitue un important maillon dans la détermination de la structure tertiaire des protéines. Dans l'organisme, la conversion de la cystéine en cystine est facilement réversible.

La cystéine est métabolisée en taurine ou catabolisée pour produire de l'acide sulfurique. L'ingestion d'un gramme de cystéine produit environ 16 mmol d'ions hydrogène qui doivent être éliminés. On considère la cystéine comme une molécule à forte réactivité. Liée à l'acide glutamique et à la glycine, elle entre dans la composition d'un tripeptide appelé glutathion, qui joue, présume-t-on, un important rôle dans le métabolisme cellulaire, en tant que neutralisant des radicaux libres, ainsi que dans la détoxication des intermédiaires générés au cours du métabolisme oxydatif, offrant une protection contre la nécrose hépatique due à un surdosage d'acétaminophène ou d'autres médicaments. Il a été démontré, à partir de modèles expérimentaux, que la cystéine aggrave les effets toxiques d'éléments comme le cobalt, l'arsenic et le sélénium, peut-être par chélation directe. Les effets tératogènes et mutagènes des cyclophosphamides ont été modifiés par l'administration de composés de thiol.

La cystéine et les molécules similaires peuvent jouer le rôle de neurotransmetteurs. Administrée par voie intrapéritonéale à raison de 500 mg/kg, elle peut bloquer la déplétion des neurotransmetteurs causée par l'amphétamine chez le rat.

Administrée en excès à des animaux en croissance, la cystéine entraîne un retard de croissance et la mort en une à deux semaines par insuffisance rénale et hépatique. Il a été démontré que l'administration prolongée et excessive de cystéine

(5 p. 100) augmente les concentrations plasmatiques des fractions HDL et LDL du cholestérol, en plus de provoquer les mêmes variations dans le métabolisme des lipides que la méthionine, tel que précédemment noté.

5.5 Acide glutamique

(M^me^ Nora Lee)

La forme lévogyre de l'acide glutamique et son amide, la glutamine, c mptent pour 20 p. 100 du poids des protéines moyennes. La glutamine est absorbée dans les cellules muqueuses où elle subit une désamination qui la transforme en acide glutamique. Ce dernier composé subit une transamination qui le transforme en alanine. La conversion en alanine est limitée en absence d'hydrates de carbone. C'est pourquoi on note une augmentation sensible des taux plasmatiques d'acide glutamique après une administration de 60 mg/kg ou plus de cet acide aminé chez des sujets à jeun, tandis que la même quantité administrée avec des aliments provoque peu de variations. Les concentrations cérébrales d'acide glutamique sont de 100 fois supérieures aux concentrations plasmatiques. Cet acide aminé est un puissant stimulant du système nerveux central et pourrait jouer le rôle de neurotransmetteur dans les neurones intercalaires qui interviennent dans les fonctions sensorielles et motrices. Les variations des taux plasmatiques d'acide glutamique ont peu d'influence sur les concentrations cérébrales de cet acide aminé.

On sait que le glutamate monosodique administré oralement à raison de 1 mg/kg à des rats nouveau-nés a des effets neurotoxiques. Ces effets n'ont pas été observés chez les primates et ne se produisent pas si l'acide glutamique est incorporé dans le régime alimentaire. Chez le primate nouveau-né, l'entrée de l'acide glutamique dans le cerveau est régularisée au niveau de la barrière hémato-encéphalique, mais elle ne l'est pas chez le rongeur nouveau-né. Le nourrisson humain n'est pas à risque, son organisme étant plus perfectionné. Le placenta protège en effet le foetus contre des taux sanguins élevés d'acide glutamique chez la mère. De plus, la teneur en acide glutamique du lait maternel n'augmente pas en réponse à de fortes doses orales.

L'acide glutamique joue un rôle primordial dans le métabolisme des acides aminés. Il est formé au cours de la transamination des groupes amines de nombreux acides aminés, et assure la navette dans le transport de l'ammoniaque vers les reins. On ne connaît pas de troubles innés du métabolisme de l'acide glutamique. Néanmoins, environ 2 p. 100 de la population souffre d'une hypersensibilité au glutamate monosodique qui se manifeste par divers symptômes désignés sous le nom de « syndrome du restaurant chinois ». On ne connaît pas encore les mécanismes d'action de cette hypersensibilité, mais les réactions indésirables pourraient être imputables à

une action périphérique plutôt qu'à une action centrale. Toutefois, il a été démontré que le mode d'apparition et la durée des symptômes coïncident avec les variations des taux sanguins d'acide glutamique consécutives à l'ingestion d'une dose orale de cet acide aminé chez des sujets à jeun.

5.6 Glutamine (Dr J. Brosnan)

La glutamine, l'amide de l'acide glutamique, est un acide aminé glucoformateur non essentiel. C'est l'acide aminé le plus abondant dans le sang. Les protéines alimentaires contiennent environ 4 p. 100 de glutamine. Cet acide aminé joue différents rôles dans une variété de cellules. En effet,

a) il prévient l'augmentation des concentrations sanguines d'ammoniaque dans les hépatocytes périveineux;

b) il est le principal précurseur de la production de l'ammoniaque rénal et joue ainsi un rôle essentiel dans l'élimination rénale des acides métaboliques;

c) il constitue la principale source d'énergie de l'intestin grêle;

d) il joue un rôle particulièrement important dans le fonctionnement normal du cerveau, au niveau du cycle de l'acide gamma-aminobutyrique;

e) il est un sécrétagogue pour l'insuline et le glucagon chez le chien; et

f) il est une source d'énergie pour de nombreuses cellules à prolifération rapide, dont les cellules tumorales et les lymphocytes.

On n'a pas observé d'effets toxiques chez des rats en croissance ayant reçu de la glutamine incorporée au régime alimentaire au taux de 4 p. 100. Chez les humains, on a cru que les doses thérapeutiques étaient relativement sans danger, jusqu'à ce que l'on observe une augmentation appréciable du taux d'ammoniaque sérique après administration de glutamine à raison de 4 g/j pendant 24 jours. Cette même dose a aussi provoqué de l'hyperactivité et une augmentation de la libido.

5.7 Histidine (Dr N. Sayem)

On a longtemps cru que l'histidine n'était pas un élément essentiel de l'alimentation de l'être humain, mais des études récentes ont démontré que celui-ci ne peut en synthétiser qu'une quantité minimale. L'histidine est essentielle chez l'enfant de moins d'un an. Chez les adultes en bonne santé, une carence en histidine dans le régime alimentaire peut provoquer l'anémie. L'histidine est nécessaire à la

formation du hème et il a été démontré qu'elle augmente de façon sensible l'absorption du fer. L'apport en histidine provenant de sources alimentaires dépasse largement les besoins du corps humain.

Le catabolisme de l'histidine fait intervenir des enzymes, comme l'histidase. Une faible proportion de la population est atteinte d'histidinémie, une affection caractérisée par un déficit de cet enzyme et qui se manifeste par une arriération mentale et des troubles du langage. Les produits de la dégradation normale de l'histidine sont l'acide glutamique, l'ammoniaque et le folate de méthylidyne-H, de même que la sérine et la glycine. Le produit de la décarboxylation de l'histidine est l'histamine, une puissante amine vasoactive.

Des études chez les animaux ont démontré qu'un excès d'histidine, administré avec un régime à faible teneur en protéines, pouvait provoquer une perte de poids et des troubles métaboliques comme une hyperlidémie. Un régime alimentaire équilibré atténue ces effets toxiques.

On ignore les effets de l'ingestion prolongée de suppléments d'histidine (entre 0,3 et 0,5 g/j) chez les humains et on n'en connaît pas non plus les bienfaits. On sait toutefois qu'elle pourrait provoquer des problèmes, comme une excrétion excessive de zinc. Des symptômes comme l'anorexie, une baisse du goût et de l'odorat et un dysfonctionnement cérébelleux ont été attribués par certains auteurs à la liaison du zinc par l'histidine.

5.8 Proline et hydroxyproline

(D^r^ J. Johnston)

La proline et l'hydroxyproline ne sont pas essentielles à l'alimentation et peuvent être synthétisées à partir de l'acide glutamique et de l'ornithine au besoin. L'apport nutritionnel de proline est élevé. Une perfusion de cet acide aminé, à des taux nutritionnels, provoque une augmentation de son oxydation, une diminution de sa synthèse exogène et la synthèse d'autres acides aminés, comme l'acide glutamique, l'ornithine, l'arginine et la glutamine. Le collagène est le principal réservoir de la proline et de la 4-hydroxyproline. Il est synthétisé à partir de la glycine, de la lysine et de la proline dans les ostéoblastes des os en croissance et dans les fibroblastes des tissus conjonctifs. L'hydroxyproline ingérée n'est pas incorporée dans le collagène. La proline subit une hydroxylation après une incorporation dans la chaîne polypeptidique du procollagène.

La proline en excès ne diminue pas la croissance chez les rats, sauf si le régime alimentaire est faible en protéines. Il a été démontré, à partir de coupes de foies de rats, qu'une perfusion de proline peut provoquer une hyperplasie de l'épithélium des canaux biliaires et stimuler la synthèse du collagène et la prolifération des fibroblastes.

On peut observer chez les humains une hyperprolinémie ou une prolinurie dans certains états pathologiques graves, comme la cirrhose du foie et les septicémies post-opératoires ou dans certaines anomalies génétiques. L'hyperprolinémie de type I a été associée, de façon contradictoire et sans relation de cause à effet, à certaines formes de néphropathie, de dystrophie oculaire, de convulsions et d'arriération mentale. L'hyperprolinémie de type II a été associée aux troubles ci-dessus dans certains cas, mais à aucune anomalie clinique dans d'autres cas. L'hyperhydroxyprolinémie se caractérise par une augmentation de l'ordre de 15 fois des taux plasmatiques de 4-hydroxyproline. Elle est considérée comme une affection bénigne, car elle se manifeste chez des personnes en bonne santé, de même que chez des sujets atteints d'arriération mentale.

5.9 Sérine

(M. G. Sarwar)

La sérine est un acide aminé non essentiel dont la formation endogène découle d'intermédiaires du métabolisme du glucose. Elle est incorporée dans les protéines, dans les phospholipides et dans les sphingolipides, de même que dans la cystathionine et la cystéine. Elle est une source d'unités monocarbonées et un précurseur de la glycine. Elle joue donc un rôle dans la biosynthèse des nucléotides puriques.

Il a été démontré que la D-sérine est néphrotoxique chez le rat, mais non chez les autres espèces. En fait, la L-sérine en excès ralentit davantage la croissance. Selon certaines études, la sérine administrée par voie intraveineuse provoque chez le lapin une hypothermie qui dépend de la dose reçue et prévient la fièvre. Elle stimule la sécrétion du glucagon pancréatique chez le chien.

Les études qui décrivent les usages pharmacologiques et thérapeutiques de la sérine sont peu nombreuses. On a observé chez des malades psychotiques une augmentation des taux plasmatiques de cet acide aminé qui pourrait être attribuable à une baisse de l'activité de la sérine-hydroxyméthyltransférase et, par conséquent, à un défaut de conversion de la sérine en glycine. Selon d'autres chercheurs, les taux plasmatiques de sérine et de glycine des malades psychotiques à jeun seraient comparables à ceux de témoins normaux.

5.10 Taurine

(Dr J. Hoffer)

Il s'agit d'un acide bêta-aminé sulfuré non essentiel, synthétisé à partir de la cystéine et présent sous sa forme libre dans les tissus et les liquides biologiques. Son groupe sulfoné ne peut être oxydé dans les tissus des mammifères, de sorte que la taurine est éliminée intacte dans l'urine, sans générer un excès d'acide.

Il a été démontré que la taurine est essentielle au régime alimentaire des chatons et des jeunes singes pour le fonctionnement normal de la rétine et pour la croissance. Une carence en taurine entraîne une cardiomyopathie chez le chat. On n'a jamais observé de carences en taurine chez les humains. Toutefois, on ajoute de la taurine aux laits maternisés de façon à obtenir les taux plasmatiques du lait maternel.

Les fonctions physiologiques de la taurine chez les humains suscitent de nombreuses spéculations. Elle pourrait, selon les hypothèses les plus sérieuses, jouer un rôle dans l'activité photoréceptrice de la rétine, dans l'activité d'anti-oxydation, dans la stabilisation membranaire, dans l'osmorégulation, particulièrement dans le cerveau, et dans la conjugaison des acides biliaires. Elle se conjuguerait de plus avec d'autres acides carboxyliques et avec les xénobiotiques. Des études chez les animaux démontrent de façon convaincante que la taurine a une action inotrope positive. Dans un modèle animal expérimental, de fortes doses intraveineuses de l'ordre de 5,0 mmol/kg n'ont pas réussi à prévenir les arythmies provoquées par la digitaline et les ont sensiblement aggravées dans de nombreux cas.

Administrée à des concentrations représentant jusqu'à 10 p. 100 du régime alimentaire, la taurine n'a pas affecté le taux de croissance des animaux et n'a pas provoqué de lésions pathologiques dans les tissus. On n'a pas non plus observé d'effets secondaires consécutifs à l'administration de taurine dans des essais cliniques, tel que mentionné au tableau de compilation B.

5.11 Thréonine

(M. G. Sarwar)

La thréonine est un élément nutritif indispensable pour les humains et ne peut être synthétisée. Elle existe sous quatre formes isomériques, dont la D-thréonine, qui ne peut être utilisée parce que son analogue cétonique ne peut être converti par transamination en L-thréonine. On lui connaît trois voix cataboliques. L'activité de la thréonine-déshydratase semble maintenir l'homéostasie de la forme libre durant le jeûne et les autres états glyconéogéniques. Toutefois, quand l'alimentation est normale, l'activité de la thréonine-déshydrogénase domine et les carbones de la thréonine en excès entre dans les voies oxydatives ou de biosynthèse.

La thréonine serait parmi les acides aminés essentiels les moins toxiques, selon des études de croissance menées chez des rats. L'ajout d'un excès de thréonine au régime alimentaire se reflète par une augmentation des taux plasmatiques et cérébraux de cet acide aminé et par une diminution des taux des gros acides aminés neutres. On a observé deux types de troubles innés du métabolisme de la thréonine, dont une hypersensibilité à cet acide aminé provoquant une cétoacidose hypoglycémique. On a également observé des taux sériques élevés de thréonine chez des enfants prématurés dont le régime alimentaire est riche en thréonine. Ces taux sériques élevés chez les bébés de faible poids à la naissance ne sont pas associés de façon générale à des effets indésirables, quoique des concentrations élevées de thréonine et de valine dans le sang maternel prédisposent à une réduction du poids de naissance et du volume crânien.

Des recherches récentes concernant la relation entre le flux plasmatique et la vitesse d'oxydation de la thréonine et d'autres acides aminés essentiels suggèrent que les estimations antérieures des besoins en thréonine chez les humains (8 mg/kg/j), basées sur les études de l'équilibre azoté, seraient trop faibles. Toutefois, même si les besoins quotidiens étaient augmentés à 20 mg/kg/j, un adulte de 70 kg qui consomme le régime alimentaire type des Canadiens recevrait le double de cette quantité. Par conséquent, les suppléments de thréonine sont parfaitement inutiles.

(Page vierge intentionnelle.)

TABLEAU DE

Résumé des effets des acides aminés chez les

ACIDE AMINÉ (forme lévogyre)	EFFETS NUTRITIONNELS		EFFETS PHARMACOLOGIQUES		EFFETS THÉRAPEUTIQUES	
	APPORT (g/j)	ESSENTIEL?	*DOSE	DURÉE	ALLÉGATIONS	**EFFICACITÉ
ACIDE ASPARTIQUE ET ASPARAGINE	8,5 (7-10)	NON	8 g/j (sel de magnésium ou de potassium)	5 jours	Traitement de la toxicomanie[31]	+ ?
			7,2 g	24 heures	Amélioration des performances athlétiques[10,19] Amélioration de la fonction cardiorespiratoire[19]	- -
			2 g/j	4 semaines	Traitement de la fatigue chronique[32, 53]	+?
			2 g/j (sel de magnésium ou de potassium)	?	Traitement des maladies cardiaques[56] (traitement oral par chélation)	?
			5 g	-	Traitement de la cirrhose[15]	-
ACIDES AMINÉS À CHAÎNE RAMIFIÉE						
- Leucine	8,0 (7,0-9,0)	OUI	0,2 mg/kg/ j plus			
- Isoleucine	5,0 (4,0-5,0)	OUI	0,15 mg/kg/j plus	1 an	Traitement de la phénylcétonurie [26]	-
- Valine	5,5 (5,0-6,0)	OUI	0,15 mg/kg/j			
			0,2 mg/kg/j (leucine)	1 an	Traitement de la myopathie de Duchenne[35]	-
			12 g/j (leucine, isoleucine et valine)	4-8 semaines	Traitement du diabète de type II non équilibré par les sulfamides[48]	+?
			24,6 g/j (comb.)	1 an	Traitement de la sclérose latérale amyotrophique[42,43]	+ ?
					Augmentation de la masse musculaire	
CITRULLINE	Trace (sauf dans le melon d'eau)	NON	2,8 g/j 5,7 g/j	2 ans[46] 7 mois[45]	Traitement de l'intolérance aux protéines lysinuriques[45, 46]	++
					Traitement de certaines hyperammoniémies[8]	+
					Traitement du syndrome de Reye[11,38]	?

* Absence d'études dose-effet.

** + (positive), - (négative)

COMPILATION B
humains après administration orale

EFFETS TOXIQUES			
DOSE	**DURÉE**	**EFFETS SECONDAIRES**	**CONTRE-INDICATIONS CONNUES**
			(Comme pour les autres acides aminés)
2 g/j (sel de sodium ou de potassium)	4–6 semaines	Faibles douleurs gastro-intestinales Sécheresse de la bouche	
5 g (sel de sodium ou de potassium)	dose unique	Augmentation de la concentration artérielle de NH_2[15]	
		Augmentation des taux sanguins de glucose et d'insuline[15]	Personnes atteintes du diabète
150 mg/kg	dose unique	Hypoglycémie due à une hypersensibilité à la leucine[3,12]	Personnes atteintes d'hypoglycémie due à une hypersensibilité à la leucine[3,12]
		Anorexie[20]	
6 g/j	6 mois	Non connus	
			Femmes enceintes Personnes atteintes de dysfonctionnement rénal

TABLEAU DE

Résumé des effets des acides aminés chez les

ACIDE AMINÉ (forme lévogyre)	EFFETS NUTRITIONNELS		EFFETS PHARMACOLOGIQUES		EFFETS THÉRAPEUTIQUES	
	APPORT (g/j)	ESSENTIEL?	*DOSE	DURÉE	ALLÉGATIONS	**EFFICACITÉ
CYSTÉINE et CYSTINE	1,6 (1,4-1,9)	NON adultes	90 g (N-Acétylcystéine)	1-3 jours	Traitement de l'empoisonnement dû à l'acétaminophène[37,44]	+
		SEMI nourissons				
ACIDE GLUTAMIQUE	15,5 (15-16)	NON	(Glutamate monosodique) 0,32 g/portion		Aromatisant[23,54]	+
			(chlorydrate) 0,6-1,8 g/j		Traitement de l'hyperammoniémie, de l'arriération mentale et de l'épilepsie[9,17,47]	-
					Acidifiant gastrique[9]	-
			1,5 g (acide glutamique)	6 semaines	Amélioration dans les cas de neurotoxicité due à la vincristine[24]	+
GLUTAMINE	3,5 (3-4)	NON	8 g/j 4 g/j 2-8 g/j	3 jours[36] 24 jours[27] 3 jours	Traitement de la cystinurie [25,36]	?
			30-60 g/j	mois[29,30]	Traitement du torticolis spasmodique congénital[29,30]	+?
					Traitement de l'alcoolisme	?
HISTIDINE	2,6 (2,3-2,9)	OUI	4,5 g/j	30 semaines	Traitement de la polyarthrite rhumatoïde[41]	?
			1,4 g/j	28 jours	Traitement de l'insuffisance rénale chronique[2]	+
			8-65 g/j	8-12 jours	Traitement de la sclérose générale[22]	?
			1,0 g/j	2 mois[16]	Traitement de l'anémie urémique[7,16]	+?
			4,0 g/j	17,5 semaines[7]		

* Absence d'études dose-effet.

** + (positive), - (négative)

COMPILATION B (suite)
humains après administration orale

EFFETS TOXIQUES			
DOSE	**DURÉE**	**EFFETS SECONDAIRES**	**CONTRE-INDICATIONS CONNUES**
		Formation possible de calculs des voies urinaires	Personnes atteintes de cystinurie ou de cystinose[51]
120 g/j	3-4 semaines	Inconnu[6] Asthme[1]	
1,5-3,0 g (en solution)	dose unique[60] (après un jeûne)	Syndrome du restaurant chinois[18,28,50,52] - tension faciale - douleurs thoraciques - sensation de brûlure - céphalée - nausées	Personnes souffrant d'intolérance au glutamate monosodique[60] (environ 2 % de la population) Personnes atteintes de maladies cardiaques[60] Personnes atteintes d'asthme[1] Personnes atteintes de troubles rénaux
5-12 g	dose unique [18,28,50,52]		
4 g/j	24 jours[19]	Hyperammoniémie[27,34]	Personnes atteintes de troubles rénaux Personnes atteintes de troubles hépatiques Personnes atteintes de diabète Personnes atteintes d'asthme bronchique
2-4 g/j	14 jours[22]	Hyperactivité, euphorie et augmentation de la libido[34] Insomnie[34] Soif excessive[34] Augmentation du taux de l'azote uréique[29]	
8-65 g/j	2 semaines	Anorexie[22] Diminution du goût et de l'odorat[22] Dysfonctionnement cérébelleux[22]	Personnes atteintes d'histidinémie ou d'histidinurie Femmes enceintes Enfants

TABLEAU DE

Résumé des effets des acides aminés chez les

ACIDE AMINÉ (forme lévogyre)	EFFETS NUTRITIONNELS		EFFETS PHARMACOLOGIQUES		EFFETS THÉRAPEUTIQUES	
	APPORT (g/j)	ESSENTIEL	*DOSE	DURÉE	ALLÉGATIONS	**EFFICACITÉ
PROLINE et HYDROXY-PROLINE	7,0 (6,5-7,5)	NON				
			2-5 g/j	2 ans	Ralentissement de l'évolution de l'atrophie gyrée de la choroïde et de la rétine[21]	?
SÉRINE	5,5 (5,0-6,0)	NON	29,4 g	dose unique[59]	Aucune étude	
TAURINE (acide bêta-aminé)	0,04-0,40	?	6 g/j	4 semaines	Amélioration dans les cas d'insuffisance cardiaque[4]	+
			12 g/j	6 semaines	Accélération de la guérison dans les cas d'hépatite aiguë[55]	+
			0,4-8 g/j	4-6 mois	Traitement de l'épilepsie[33]	-
			7-10 g/j	6 mois	Traitement des troubles myotoniques[13,14]	+
THRÉONINE	4,0 (3,5-4,5)	OUI	500 mg/kg/j	1 an	Traitement des troubles spasmodiques[5]	?
			1-2g/j		Modification de la sclérose latérale amyotrophique[39]	+?

* Absence d'études dose-effet.

** + (positive), - (négative)

Renvois du tableau de compilation B

1. Allen, D.H. & G.J. Baker (1981) Chinese restaurant asthma, New Engl. J. Med. *278*:796.
2. Ando, A. et al. (1979) Effect of low protein diet and surplus of essential amino acids on the serum concentration and the urinary excretion of methylguanidine and guanidinosuccinic acid in chronic renal failure, Nephron *24*:161-169.
3. Arky, R.A. (1979) Hypoglycemia. In: DeGroot, L. (ed.) *Endocrinology*, New York, Grune & Stratton, pp. 1099-1123.
4. Azuma, J. et al. (1983) Double-blind randomized crossover trial of taurine in congestive heart failure, Curr. Ther. Res. 34:543-557.
5. Barbeau, A. et al. (1982) Pilot study of threonine supplementation in human spasticitiy, Can. J. Neurol. Sci. 9:141-145.
6. Bazzano, G. et al. (1970) Monosodium glutamate: Feeding of large amounts in man and gerbils, Science *169*:1208-1209.
7. Blumenkrantz, M.J. et al. (1975) Histidine supplementation for treatment of anaemia of uraemia, Br. Med. J. 2:530-535.

COMPILATION B (suite)
humains après administration orale

EFFETS TOXICOLOGIQUES			
DOSE	**DURÉE**	**EFFETS SECONDAIRES**	**CONTRE-INDICATIONS CONNUES**
		Inconnu	Personnes ayant des erreurs innées du métabolisme
(inconnu)		Aucun[39]	Personnes atteintes de psychoses[40, 57,58,59]
0,2-2,0 g	dose unique	Aggravation des lésions cutanées	Personnes atteintes de psoriasis[49] (non confirmé)
		Nausées	
		Étourdissements	

Renvois du tableau de compilation B (suite)

8. Brusilow, S.W. (1984) Arginine, an indispensable amino acid for patients with inborn errors of urea synthesis, J. Clin. Invest. *74*(6):2144-2148.

9. *Compendium of Pharmaceuticals and Specialties*, 22nd edition, Ottawa, Can. Pharmaceutical Assoc., 1987.

10. de Haan, A. et al. (1985) Effects of potassium and magnesium aspartate on muscle metabolism and force development during short intensive static exercise, Int. J. Sports Med. *6*:44-49.

11. DeLong, G.R. & T.H. Glick (1982) Ammonia metabolism in Reye syndrome and the effect of citrulline, Ann. Neurol. *11*(1):53-58.

12. Devlin, J.T. et al. (1987) Extrapancreatic effects of L-leucine infusion in leucine-sensitive and control subjects, Metabolism *36*:697-702.

13. Durelli, L. et al. (1983) The evaluation of myotonia: Evaluation of chronic oral taurine therapy, Neuol. *33*:599-603.

14. Durelli, L. et al. (1982) Taurine and hyperexcitable human muscle: Effects of taurine on potassium-induced hyperexcitability of dystrophic myotonic and normal muscles, Ann. Neurol. *121*:258-265.

15. Eriksson, L.S. (1985) Administration of aspartate to patients with liver cirrhosis, Clin. Nutr. (U.S.) *4*(Suppl):88-96.

Renvois du tableau de compilation B (suite)

16. Giordano, C. et al. (1973) Histidine for treatment of uraemic anaemia, Br. Med. J. *4*:714–716.

17. Gilman, A.G. et al. (eds) *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 6th edition, Toronto, Collier MacMillan Canada, Ltd., 1985.

18. Gore, M.E. & P.R. Salmon (1980) Chinese Restaurant Syndrome: Fact or fiction? The Lancet, Feb. 2, pp. 251–252.

19. Hagan, R.D. et al. (1982) Absence of effect of potassium-magnesium aspartate on physiologic responses to prolonged work in aerobically trained men, Int. J. Sports Med. *3*:177–181.

20. Harper, A.E. (1984) Branched-chain amino acid metabolism, Ann. Rev. Nutr. *4*:409–454.

21. Hayasaka, S. et al. (1985) Clinical trials of vitamin B6 and proline supplementation for gyrate atrophy of the choroid and retina, Br. J. Ophthalmol. *69*:283–290.

22. Henkin, R.I. (1975) A syndrome of acute zinc loss: Cerebellar dysfunction, mental changes, anorexia, and taste and smell dysfunction, Arch. Neurol. *31*:745–751.

23. Institute of Food Technologists, (1987) Monosodium glutamate (MSG), Food Technology *41*:143–153.

24. Jackson, D.V. et al. (1988) Amelioration of vincristine neurotoxicity by glutamic acid, Am. J. Med. *84*:1016–1021

25. Jaeger, P. et al. (1986) Anticystinuric effects of glutamine and of dietary sodium restriction, N. Eng. J. Med. *315*(18):1120–1123.

26. Jordan, M.K. et al. (1985) Preliminary support for the oral administration of valine, isoleucine and leucine for phenylketonuria, Developmental Med. & Child Neurology *27*:33–39.

27. Joost, J. & E. Jarosh (1981) Glutamine: A new anticystinuric drug? Eur. Urol. *7*(6):363–364.

28. Kenney, R.A. & C.S. Tidball (1972) Human susceptibility to oral monosodium L-glutamate, Am. J. Clin. Nutr. *25*:140–146.

29. Korein, J. (1979) Oral L-glutamine well-tolerated (Letter), N. Eng. J. Med. *301*(19):1066.

30. Korein, J. (1977) Treatment questioned in familial spasmodic torticollis (Letter), Neurology *27*(9):899–900.

31. Koyuncuoglu, H. (1983) The treatment with L-aspartic acid of persons addicted to opiates, Bulletin on Narcotics *35*(1):11–15.

32. Kruse, C.A. (1961) Treatment of fatigue with aspartic acid salts, Northwest Med. (June):597–603.

33. Mantovani, J. & D.C. deVivo (1979) Effects of taurine on seizures and growth hormone release in epileptic patients, Arch. Neurol. *36*:672–674.

34. Mebane, A.H. (1984) L-glutamine and mania, Am. J. Psychiat. *141*:1302–1303.

35. Mendell, J.R. et al. (1984) Clinical investigation in Duchenne Muscular Dystrophy: IV. Double-blind controlled trial of leucine, Muscle & Nerve *7*:535–541.

36. Miyagi, K. et al. (1979) Effect of glutamine on cystine excretion in a patient with cystinuria, N. Eng. J. Med. *301*(4):196–198.

37. Mofenson, H.C. et al. (1987) Acute poisonings. In: Rakel, R.E. (ed) Conn's current therapy, Philadelphia, W.B. Saunders, pp. 976–1012.

Renvois du tableau de compilation B (suite)

38. Oetgen, W.J. (1977) The use of citrulline for the treatment of Reye's syndrome: Case reports, Milit. Med. *142*(2):162–164.

39. Patten, B.M. (1988) L-Threonine and the modification of ALS (Abstract), Neurology *38*(Suppl. 1):354.

40. Perry, T. & S. Hansen (1985) Interconversion of serine and glycine is normal in psychotic patients, Psychiatry Res. *15*:109–113.

41. Pinals, R.S. et al. (1977) Treatment of rheumatoid arthritis whith L-histidine: A randomized placebo-controlled, double-blind trial, J. Rheumatol. *4*:414–418.

42. Plaitakis, A. et al. (1988) Pilot trial of branched-chain amino acids in Amyotrophic Lateral Sclerosis, Lancet i *(8593)*:1015–1018.

43. Plaitakis, A. et al. (1988) Branched-chain amino acids in Amyotrophic Lateral Sclerosis, Lancet ii *(8612)*:680–682.

44. Prescott, L.F. & J.A.J.H. Critchley (1983) The treatment of acetaminophen poisoning, Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol. *23*:87–101.

45. Rajantie, J. et al. (1983) Oral administration of urea cycle intermediates in lysinuric protein intolerance: effect on plasma and urinary arginine and ornithine, Metabolism *32*(1):49–51.

46. Rajantie, J. et al. (1980) Lysinuric protein intolerance: A two-year trial of dietary supplementation therapy with citrulline and lysine, J. Pediatrics *97*:927–932.

47. Reynolds, J.E.F. (ed.), Martindale: The Extra Pharmacopoeia, 28th edition, London, The Pharmaceutical Press, 1982.

48. Rifkin, H. et al. L-Leucine in secondary sulfonylurea failure, Diabetes *15*:222–224.

49. Roe, D.A. (1966) Taurine intolerance in psoriasis, J. Invest. Dermatol. *46*:420–430.

50. Rosenblum, I. 8et al. (1971) Single and double-blind studies with oral monosodium glutamate in man, Toxicol. Appl. Pharmacol. *18*:367–373.

51. Segal, S. & S.O. Thier (1983) Cystinuria. In: Stanbury, J.B. et al. (eds) The Metabolic Basis of Inherited Disease, 5th ed., New York, McGraw Hill, pp. 1774–1791.

52. Schaumburg, H.H. et al. (1969) Monosodium L-glutamate: Its pharmacology and role in the Chinese Restaurant Syndrome, Science *163*:826–828.

53. Shaw, D.L. et al. (1962) Management of fatigue: A physiologic approach, Am. J. Med. Sci. *243*:758.

54. Stegnink, L.D. et al. (1983) Factors influencing utilization of glycine, glutamate and aspartate in clinical products. In: Blackburn, G.L. et al. (eds.) *Amino Acids: Metabolism and Medical Applications*, Boston, John Wright PSG Inc., pp. 123–146.

55. Tsujii, T. et al. (1983) The effect of taurine administration on patients with acute hepatitis. In: Kuriyama, K. et al. (eds) Sulfur Amino Acids: Biochemial and Clinical Aspects, New York, Alan R. Liss, Inc., pp. 461–469.

56. Walker, M. & G.F. Gordon (1982) How to chelate yourself at home. In: The Chelation answer (How to prevent hardening of the arteries and rejuvenate your cardiovascular system), New York, M. Evans & Co. Inc., pp. 129–130.

Renvois du tableau de compilation B (suite)

57. Waziri, R. & J. Mott (1986) Drug effects on serine metabolism in psychiatric patients, Psychiatry Res. *18*:119–126.

58. Waziri, R. et al. (1984) Serine metabolism and psychosis, Psychiatry Res. *12*:121.

59. Wilcox, J. et al. (1985) Metabolism of an ingested serine load in psychotic and nonpsychotic subjects, Biol. Psychiatry *20*:41–49.

60. Zautcke, J.L. et al. (1986) Chinese Restaurant Syndrome: A Review, Ann. Emerg. Med. *15*:1210–1213.

6. DIPEPTIDES ET ASSOCIATIONS D'ACIDES AMINÉS

Différentes études ont démontré que certaines associations d'acides aminés libres et de dipeptides pouvaient potentialiser les effets pharmacologiques. C'est pourquoi il a été décidé de faire état des données disponibles sur ce sujet.

6.1 Absorption intestinale

Pendant de nombreuses années, on a cru que pour être absorbées par les muqueuses, les protéines alimentaires devaient être complètement hydrolysées en acides aminés. Dans les années 70, toutefois, on a caractérisé un système de transport commun aux dipeptides et aux tripeptides, qui joue un rôle important, pour ne pas dire primordial, dans l'assimilation des acides aminés provenant de la digestion des protéines. Le mécanisme à l'origine de l'absorption des peptides, contrairement à celui qui régit la captation des acides aminés sous forme libre, n'est pas affecté par la charge de la chaîne latérale, bien qu'il ait une préférence pour les peptides contenant des acides aminés de forme lévogyre. L'affinité du système de transport pour les dipeptides et les tripeptides semble commandée principalement par la structure de l'acide aminé en position N-terminale. Ainsi, les acides aminés en liaison peptide ne sont plus affectés par la baisse du pH, la solubilité, la charge ionique et la concurrence pour les sites récepteurs, et sont absorbés plus rapidement.

Les peptides sont hydrolysés par quelques hydrolases dans le cytoplasme des cellules muqueuses laissant un résidu de deux à quatre acides aminés, les dipeptidases étant plus actives que les aminotripeptidases. Ainsi, les acides aminés provenant de l'hydrolyse intracellulaire, de même que les acides aminés libres absorbés depuis les muqueuses, sont transportés dans la circulation portale.

6.2 Utilisations des peptides dans la nutrition

Dans certaines formules d'alimentation, les acides aminés libres servent de source d'azote. Il a toutefois été démontré que ceux-ci pourraient être avantageusement remplacés par des dipeptides ou des tripeptides, qui favoriseraient l'absorption des acides aminés, réduiraient l'hypertonicité et amélioreraient la stabilité et la solubilité d'acides aminés comme le tryptophane, l'histidine et la thréonine[1].

Le dipeptide glycyl-L-alanine ou le tripeptide L-alanyl-glycyl-glycine permettent une meilleure absorption de l'azote alpha-aminé que la glycine sous forme libre[16]. Plusieurs chercheurs préconisent donc l'utilisation de mélanges de peptides comme source d'azote dans les régimes de base.

La cystéine et la tyrosine sont des acides aminés essentiels dont la solubilité est limitée. Il a été démontré, dans des modèles animaux expérimentaux, que les dipeptides, comme la L-alanyl-L-tyrosine, avaient une bonne absorption[6]. On a procédé à des études sur l'utilisation de dipeptides composés de cystéine et de tyrosine dans les solutions d'alimentation parentérales destinées aux nouveau-nés, de même qu'aux adultes.

6.3 Les dipeptides en tant qu'additifs alimentaires

6.3.1 Aspartame

L'aspartame (ester méthylique de L-aspartyl-L-phénylalanine) est de 180 à 200 fois plus sucré que le sucrose. Son utilisation comme édulcorant dans les aliments et les boissons a été autorisée au Canada en 1981 après des études de toxicité approfondies. La dose quotidienne admissible (DQA) a été fixée à 40 mg/j, et concorde avec celle établie par le Comité conjoint d'experts de l'OAA et de l'OMS.

L'aspartame est instable à une température supérieure à 30 °C. Les aliments et les boissons exposés à la chaleur perdent leur goût sucré à cause de l'apparition d'un produit de cyclisation, le dicétopérazine. Ce dérivé a également fait l'objet d'études d'innocuité.

Aux États-Unis, les *Centers for Disease Control* ont procédé à une étude approfondie de toutes les observations de réactions indésirables attribuées à l'aspartame et n'ont observé aucune relation entre les symptômes notés et la consommation d'aspartame. Une étude comparative récente réfute les observations selon lesquelles l'aspartame provoquerait des céphalées[14]. On considère donc que ce composé ne présente aucun risque pour la santé[10], particulièrement aux concentrations consommées par le Canadien moyen.

Une étude récente menée au Canada démontre que 45 p. 100 des Canadiens consomment des boissons et des aliments sucrés à l'aspartame, à des quantités moyennes de 2 à 3 mg/kg/j selon la saison[8]. Même ceux qui font partie des 5 p. 100 de la population dont la consommation est la plus élevée ne prennent en moyenne que 25 p. 100 de la DQA. On présume que les enfants et les diabétiques sont plus

susceptibles de faire une consommation excessive d'aspartame, mais on considère qu'il est très peu probable qu'ils excèdent la DQA. Chez les femmes enceintes, seules celles qui sont homozygotes pour la phénylcétonurie sont à risque[11].

Les protéines alimentaires fournissent un apport quotidien d'acide aspartique et de phénylalanine (les composants de l'aspartame) de 13 g en moyenne pour un homme adulte de 70 kg (voir tableaux de compilation A et B), ce qui représente 186 mg/kg pour un adulte de 70 kg ou 260 mg/kg pour un adulte de 50 kg ou un adolescent, soit entre 4 et 8 fois la DQA d'aspartame. Ce composé contribue donc pour moins de 1 p. 100 de l'apport total.

6.3.2 Substitut du sel

Un dipeptide au goût salé (ornithinyl-L-taurine) a été découvert récemment par des spécialistes japonais de la chimie alimentaire. Comme l'aspartame, ce dipeptide se décompose sous l'effet de la chaleur et perd son goût salé.

6.4 Dipeptides, complexes et associations non courantes d'acides aminés utilisés comme médicaments

6.4.1 Pyroglutamate d'arginine (adjuvant)

L'acide pyroglutamique (acide pyrrolidonecarboxylique) est un dérivé cyclique de l'acide glutamique présent sous sa forme libre dans le cerveau des mammifères. Des études ont démontré qu'il joue chez le rat le rôle de transporteur et favorise l'absorption des acides aminés dans le foie, dans le cerveau et dans les reins. Chez des enfants de petite taille (n = 17), l'administration d'arginine pyroglutamate (3 g/j) pendant 3 jours a provoqué une augmentation significative des concentrations d'hormone de croissance[17].

6.4.2 Pyroglutamate d'arginine et de lysine

Chez des hommes adultes, l'administration de pyroglutamate d'arginine (1,2 g) en association avec du chlorhydrate de lysine (1,2 g) a provoqué une augmentation sensible des concentrations plasmatiques d'hormone de croissance, plus importante que celle provoquée par l'administration de chacun de ces composés isolément[9].

6.4.3 Aspartate d'arginine (Sargénor)

Ce complexe est utilisé en Europe depuis plusieurs années, notamment pour le traitement de l'asthénie provoquée par l'utilisation des neuroleptiques[13], pour l'amélioration des performances athlétiques[15], pour le traitement de l'infertilité chez l'homme[7], et pour le traitement des personnes âgées, particulièrement de celles souffrant de maladies cardiovasculaires[2]. Il a été démontré que l'administration d'aspartate d'arginine (environ 3 g/j) augmente la consommation d'oxygène et favorise les effets anaboliques qui accélèrent la récupération[15].

L'administration d'aspartate d'arginine par voie orale à raison de 250 mg/kg/j pendant une semaine a provoqué une augmentation, en rapport avec le sommeil, de la sécrétion d'hormone de croissance et de prolactine chez des volontaires masculins[4].

6.4.4 Carboxylate d'arginine lysine pyrrolidon (Lisargin)

Les troubles respiratoires à répétition se sont révélés significativement moins fréquents ($p<0,005$) chez un groupe d'enfants de 1 à 8 ans ($n = 108$) à qui on a administré du Lisargin à raison de 2 g/j, comparativement à un groupe témoin ayant reçu un placebo[3].

6.4.5 N-acétyl-aspartyl acide glutamique

Un essai clinique croisé à double insu destiné à évaluer l'efficacité d'une nouvelle solution nasale antiallergique composée du sel de magnésium du N-acétyl-aspartyl acide glutamique, de même que la tolérance à ce nouveau médicament, en comparaison avec le cromoglycate disodique à 2 p. 100, à été menée chez 34 sujets allergiques à la poussière. Les résultats ont démontré une amélioration significative de l'obstruction nasale et des autres symptômes de la rhinite allergique dans le groupe traité au N-acétyl-aspartyl acide glutamique[5].

6.4.6 Acides aminés avec sels d'acide aspartique

On a recommandé de prendre une association d'arginine (4 g), d'ornithine (2 g), de DL-phénylalanine (1,6 g), d'acide aspartique sous forme de sel de potassium (1 g) et d'acide aspartique sous forme de sel de magnésium (1 g) une heure avant un rude entraînement, qualifiant cette combinaison d'«agent suprême de développement musculaire»[12].

6.4.7 Carnitine avec acides aminés à chaîne ramifiée

Une association de carnitine, de leucine, d'isoleucine, de valine, d'acide aspartique, de même que de vitamines, de magnésium et de citrate, a été le sujet de publicité comme agent de développement musculaire, mais la dose quotidienne n'est pas indiquée[12].

6.4.8 Formules d'acides aminés à action prolongée

Il existe une association d'acides aminés sous forme libre, de dipeptides et de tripeptides dont l'action prolongée permet, dit-on, aux acides aminés « d'atteindre les muscles quand ceux-ci en ont besoin pour un maximum de gains métaboliques »[12].

Renvois cités au chapitre 6

1. Adibi, S.A. (1983) Amino acid and peptide absorption in human intestine: Implications for enteral nutrition. In: Blackburn, G.L. et al. (eds.) *Amino Acids: Metabolism and Medical Applications*, Boston, John Wright PSG Inc., pp. 255–263.

2. Aron, M. (1970) Utilisation du Sargénor en milieu gériatrique, intérêt spécial en pathologie cardio-vasculaire, Vie Méd. *51*:3717–3721.

3. Baldini, G. *et al.* (1987) Clinical evaluation of the treatment of recurrent infections of the respiratory tract in paediatrics by the association arginine-lysine pyrrolidon carboxylate (Lisargin), Clin. Trials J. *24*(5):391–403.

4. Besset, A. *et al.* (1982) Increase in sleep related GH and Prl secretion after chronic arginine aspartate administration in man, Acta Endocrinol. *99*:18–23.

5. Blamoutier, J. & J. Luyckx (1988) A double-blind cross-over study comparing N-acetyl-aspartyl glutamic acid (NAAGA) with disodium cromoglycate (DSCG) in the treatment of perennial allergic rhinitis, Acta Therapeutica *14*:145–157.

6. Daabees, T.T. & L.D. Stegink (1979) L-Alanyl-L-tyrosine as a tyrosine source during total parenteral nutrition: Infusion at 0.5 and 3 mmoles/kg/day in adult rats, Ped. Res. *13*(8): 894–898.

7. De Aloysio, D. *et al.* (1982) The clinical use of arginine aspartate in male infertility, Acta Europaea Fertilitatis *13*(3):133–167.

8. Heybach, J.P. & C. Ross (1989) Aspartame consumption in a representative sample of Canadians, J. Can. Dietetic Assoc. *50*(3):166–170.

9. Isidori, A. *et al.* (1981) A study of growth hormone release in man after oral administration of amino acids, Curr. Med. Res. Opin. *7*:475–481.

10. Lehmann, A and A. Hamberger (1988) The sweetener aspartame: A health risk? Lakartidningen *85*(30–31):2453–2454.

Renvois cités au chapitre 6 (suite)

11. London, R.S. (1988) Saccharin and aspartame: Are they safe to consume during pregnancy? J. Reprod. Med. *33*(1):17-21.

12. *MuscleMag International*, Kennedy R. (ed.), Brampton, Ont., Body Sculpture Barbell Co. Ltd., monthly in 1988.

13. Paillot, M. *et al.* (1971) Traitement de l'asthènie physique et psychique due aux neuroleptiques, Psychol. Méd. *3*:301-311.

14. Schiffman, S.S. *et al.* (1987) Aspartame and susceptibility to headache, New Eng. J. Med. *317*:1181-1185.

15. Schmid, P. *et al.* (1980) Effect on performance and metabolic changes during long-term stress under arginine aspartate, Leistungssport *30*(6):486-495.

16. Silk, D.B.A. (1977) Amino acid and peptide absorption in man. In: *Ciba Found. Symp. (50)*:15-29.

17. Vita, F. *et al.* (1987) Effects of arginine pyroglutamate (adjuvant) on growth hormone in children, Clin. Trials J. *24*(5):387-390.

Annexe A

NOM ET AFFILIATION DES MEMBRES DU COMITÉ CONSULTATIF D'EXPERTS

PRÉSIDENT

G. Harvey Anderson M. Sc., Ph. D.	Professeur et président Department of Nutritional Sciences Université de Toronto 150 College Street TORONTO (Ontario) M5S 1A8

MEMBRES

John Brosnan B. Sc., M. Sc. (biochimie), Ph. D.	Professeur de biochimie Université Memorial SAINT-JEAN (Terre-Neuve) A1B 3V6
John Hoffer Ph. D., M. D., FRCPC	Centre de nutrition et des sciences de l'alimentation de l'Université McGill Hôpital Royal Victoria 687 ouest, avenue des Pins MONTRÉAL (Québec) H3A 1A1
Janice L. Johnston M. Sc., D.A., Ph.D.	Professeur adjoint Department of Foods and Nutrition Faculty of Home Economics Université de l'Alberta 308 Home Economics Building EDMONTON (Alberta) T6G 2M8

Lawrence A. Leiter M. D., FRCPC, FACP	Endocrinologie et métabolisme Toronto Western Hospital Med-West Centre, 2nd Floor 750 Dundas Street West TORONTO (Ontario) M6J 3S3
G.S. Pandey Ph. D.	Président sortant Canadian Health Food Association 304 - 8700 Ackroyd RICHMOND (Colombie-Britannique) V6X 3G2
Noor Sayem Ph. D.	Sayem, Inc. Groupe Conseil 1818, route de l'Aéroport SAINTE-FOY (Québec) G2E 3L9

SECRÉTAIRE

Dorothy M. Horwood M. Sc., Ph. D.	Conseillère en sciences médicales Division de l'évaluation des médicaments Bureau des médicaments en vente libre Place Vanier, tour A 333, chemin River VANIER (Ontario) K1A 1B8